



Universitat de Lleida

Utilidad de la TC de tórax en el diagnóstico diferencial del derrame pleural

Marina Asunción Pardina Solano

<http://hdl.handle.net/10803/371137>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UTILIDAD DE LA TC DE TÓRAX EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DERRAME PLEURAL

Director: Dr. José Manuel Porcel Pérez

Departamento de Medicina, UdL

Tesis doctoral

Marina Asunción Pardina Solano

Lleida 2015

A Guillem y a Cristina

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, Dr. José Manuel Porcel Pérez, sin el cual no habría sido posible este proyecto, por su amistad y su ejemplo.

A Silvia Bielsa, por su generosa colaboración, su paciencia y por ayudarme a entender la estadística.

A Pilar Gallel, Mercè del Barrio, Jaume Farrús, Montserrat Giralt, Ignasi Gómez, Eugènia Rodríguez, Felip Solsona, Jordi Trepas y Conxita Vendrell, por su compañerismo y su insistencia.

Y como no, a Àlex; compañero con quien lo comparto todo, incluso esta tesis.

ABREVIATURAS

ADA: Adenosina deaminasa

AUC: Área bajo la curva ROC

CIV: Contraste intravenoso

DP: Derrame pleural

TC: Tomografía computarizada

PACS: Picture Archiving and Communication System (sistema de archivo y transmisión de imágenes)

ROC: Curva de eficacia diagnóstica

UH: Unidades Hounsfield

TEP: Tromboembolia pulmonar

RESUMEN

RESUMEN:

La tomografía computarizada (TC) de tórax es una herramienta de imagen esencial para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades de la pleura y está plenamente integrada en la evaluación de las mismas. El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de los hallazgos de la TC para diferenciar derrame pleural benigno de maligno, para lo que se ha desarrollado un sistema simple de puntuación para predecir la probabilidad de derrame pleural maligno.

MATERIAL Y MÉTODOS:

La cohorte de derivación del estudio incluyó 343 pacientes consecutivos con derrame pleural (228 benignos y 115 malignos) a los que se les realizó una TC. Un análisis de regresión logística identificó los predictores radiológicos independientes de malignidad y ayudó a generar un sistema de puntuación basado en hallazgos de la TC. Los puntos se asignaron dependiendo del exponencial β de cada variable. La precisión diagnóstica del sistema de puntuación se calculó para la cohorte de derivación y se aplicó posteriormente en dos poblaciones independientes (n=80 y n=42, respectivamente) por dos radiólogos.

RESULTADOS:

En el sistema de puntuación generado, que va de 0 a 20 puntos, se incluyeron 7 variables predictoras de malignidad: cualquier lesión pleural (es decir, nódulo, masa o engrosamiento) ≥ 1 cm (5 puntos); presencia de masa o nódulo pulmonar ≥ 1 cm; metástasis hepáticas o masa abdominal (3 puntos cada uno) y ausencia de loculaciones pleurales, derrame pericárdico o cardiomegalia (2 puntos cada uno). En el primer grupo de validación, una puntuación ≥ 7 tuvo una sensibilidad del 88% (IC 95%, 73%-95%); una especificidad del 94% (IC 95%, 83%-98%), una razón de probabilidad positiva de 13,8 (IC 95%, 4,6-41,5), una razón de probabilidad negativa de 0,13 (IC 95%, 0,05-0,33), y un área bajo la curva de 0,919 (IC 95%, 0,849-0,99). Además, el 69% de 42 pacientes con derrame pleural maligno no confirmado citohistológicamente, pertenecientes a una segunda cohorte de validación, se hubieran clasificado correctamente con el sistema de puntuación descrito.

CONCLUSIÓN:

Un sistema de puntuación sencillo, basado en los hallazgos de una TC torácica, puede ayudar a identificar de forma fiable un derrame pleural maligno.

RESUM:

La tomografia computeritzada (TC) de tòrax és una eina d'imatge essencial per al diagnòstic i seguiment de les malalties de pleura i esta plenament integrada en l'avaluació les mateixes. L'objectiu d'aquest estudi és valorar la utilitat de les troballes de la TC per diferenciar vessament pleural benigne de maligne, per la qual cosa s'ha desenvolupat un sistema de puntuació senzill per predir la probabilitat de vessament pleural maligne.

MATERIAL I MÈTODES:

La cohort de derivació de l'estudi va incloure 343 pacients consecutius amb vessament pleural (228 benignes i 115 malignes) als quals es va fer una TC. Una anàlisi de regressió logística va identificar els predictors radiològics independents de malignitat i va ajudar a generar un sistema de puntuació bast en troballes de la TC. Els punts es van assignar depenent de l'exponencial β de cada variable. La precisió diagnòstica dels sistemes de puntuació es va calcular per a la cohort de derivació i es va aplicar posteriorment a dues poblacions independents (n=80 y n=42, respectivament) per dos radiòlegs.

RESULTATS:

En el sistema de puntuació generat, que va de 0 a 20 punts, es van incloure 7 variables predictores de malignitat: qualsevol lesió pleural (és a dir, nòdul, massa o engrossiment) ≥ 1 cm (5 punts); presència de massa o nòdul pulmonar ≥ 1 cm; metàstasi hepàtiques o massa abdominal (3 punts cadascun) i absència de loculacions pleurals, vessament pericardíac o cardiomegàlia (2 punts cadascun). En el primer grup de validació, una puntuació ≥ 7 va tenir una sensibilitat del 88% (IC 95%, 73%-95%); una especificitat del 94% (IC 95%, 83%-98%), una raó de probabilitat positiva de 13,8 (IC 95%, 4,6-41,5), una raó de probabilitat negativa de 0,13 (IC 95%, 0,05-0,33), i una àrea sota la corba de 0,919 (IC 95%, 0,849-0,99). A més, el 69% de 42 pacients amb vessament pleural maligne no confirmat citohistològicament, pertanyents a una segona cohort de validació, s'haurien classificat correctament amb el sistema de puntuació descrit.

CONCLUSIÓ

Un sistema de puntuació senzill, basat en les troballes d'una TC toràcica pot ajudar a identificar de forma fiable un vessament pleural maligne.

SUMMARY:

Chest CT scanning has become an integral part of the workup for undiagnosed pleural effusions. We aimed to develop a CT scan-based scoring system for differentiating between benign and malignant pleural effusions.

METHODS:

A number of chest CT scan abnormalities were compared between 228 patients with benign and 115 with malignant effusions (derivation cohort). A logistic regression analysis was used to identify the independent predictors of malignancy and generate CT scan scores, with more points assigned to those findings associated with higher β -coefficient values. The diagnostic accuracy of the CT scan scoring system was calculated for the derivation cohort and further evaluated in two independent populations (n =80 and 42, respectively) by two radiologists.

RESULTS:

CT scan scores predicting malignancy included any pleural lesion (ie, nodule, mass, or thickening) ≥ 1 cm (5 points); the presence of liver metastases, an abdominal mass, or a lung mass or nodule ≥ 1 cm (3 points each); and the absence of either pleural loculations, pericardial effusions, or cardiomegaly (2 points each). In the first validation cohort, a sum score of ≥ 7 yielded a sensitivity of 88% (95% CI, 73%-95%), specificity of 94% (95% CI, 83%-98%), likelihood ratio positive of 13.8 (95% CI, 4.6-41.5), likelihood ratio negative of 0.13 (95% CI, 0.05-0.33), and area under the receiver operating characteristics curve of 0.919 (95% CI, 0.849-0.990). Moreover, 69% of 42 patients with pathologically unconfirmed malignant effusions from a second independent cohort would have been correctly labeled by the predictive score.

CONCLUSIONS:

A simple CT scan-based scoring system can help physicians to separate malignant from benign pleural effusions.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- CONSIDERACIONES ANATÓMICAS.....	3
1.2.- ANATOMÍA NORMAL DE LA PLEURA POR TC.....	7
1.3.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MASAS PLEURALES Y EXTRAPLEURALES POR TC.....	9
1.4.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	10
2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	13
2.1.- HIPÓTESIS.....	15
2.2.-OBJETIVOS.....	15
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
3.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES.....	19
3.2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	20
3.3.- PROTOCOLO DE IMAGEN (TC).....	21
3.4.- ANÁLISIS DE LA IMAGEN.....	23
3.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
4.- RESULTADOS.....	37
4.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	39
4.2.- DATOS OBTENIDOS EN LA TC DE LA COHORTE DE DERIVACIÓN...	40
4.3.- GENERACIÓN DEL SISTEMA DE PUNTUACIÓN.....	47
4.4.- VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PUNTUACIÓN	50
5.- DISCUSIÓN.....	53
6.- CONCLUSIONES.....	61
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	65
8.- ANEXO.....	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. DIAGRAMA DE LAS PARTES DE LA PLEURA PARIETAL Y SU DRENAJE LINFÁTICO.....	3
Fig. 2. ANATOMÍA MICROSCÓPICA DE LA PLEURA VISCERAL.....	4
Fig. 3. ESQUEMA PLEURA PARIETAL.....	4
Fig. 4. ESQUEMA DE LAS DIFERENTES PARTES DE LA PLEURA	5
Fig. 5. TRAYECTO DE LAS ARTERIAS INTERCOSTALES. RECONSTRUCCIÓN 3D EN TC DE TÓRAX.....	6
Fig. 6. PLEURA NORMAL DE TC Y ESQUEMA DE LA PARED COSTAL.....	7
Fig. 7. ESTRUCTURAS NORMALES DE LA SUPERFICIE PLEURAL. ESQUEMA....	7
Fig. 8. MÚSCULO TRANSVERSO TORÁCICO ANTERIOR.....	8
Fig. 9. MÚSCULOS SUBCOSTALES POSTERO-INFERIORES.....	8
Fig. 10. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS QUE PERMITEN DIFERENCIAR ENTRE MASA PLEURAL, EXTRAPLEURAL Y PARENQUIMATOSA.....	9
Fig. 11. LESIONES PLEURALES Y EXTRAPLEURALES POR TC.....	9
Fig. 12. RX TÓRAX P-A. DERRAME PLEURAL IZQUIERDO.....	10
Fig. 13. TC DE TÓRAX. DERRAME PLEURAL IZQUIERDO.....	10
Fig. 14. CAPTACIÓN PLEURAL DEL CIV A LOS 60" Y A LOS 20"	21
Fig. 15. TC CORONAL. VENTANA DE PULMÓN. TC SAGITAL. VENTANA DE HUESO.....	22
Fig. 16. TC AXIAL Y CORONAL. VENTANA DE MEDIASTINO.....	22
Fig. 17. DERRAME PLEURAL IZQUIERDO CON ENGROSAMIENTOS FOCALES.....	23
Fig. 18. ENGROSAMIENTO DIFUSO EN PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN Y ENGROSAMIENTO CIRCUNFERENCIAL EN MESOTELIOMA.....	23
Fig. 19. ENGROSAMIENTOS NODULARES SECUNDARIOS A METÁSTASIS DE NEOPLASIA DE MAMA.....	24
Fig. 20. MASAS PLEURALES IZQUIERDAS EN PACIENTE CON LINFOMA.....	24

Fig. 21. ENGROSAMIENTO NODULAR EN LA PLEURA VISCERAL DE UN PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN.....	25
Fig. 22. AUMENTOS FOCALES EN LA DENSIDAD DE LA GRASA INTERCOSTAL...	25
Fig. 23 LOCULACIÓN ÚNICA EN CISURA MAYOR IZQUIERDA Y MÚLTIPLES EN HEMITÓRAX IZQUIERDO.....	26
Fig. 24. CALCIFICACIÓN PLEURAL LINEAL POSTERO-BASAL IZQUIERDA.....	27
Fig. 25. MARCADORES BASALES DE DENSIDAD.....	27
Fig. 26. DERRAME PLEURAL UNILATERAL Y BILATERAL.....	28
Fig. 27. CAPTACIÓN FINA, DIFUSA Y HOMOGÉNEA DEL CIV.....	28
Fig. 28. "SPLIT PLEURAL SIGN" EN UN EMPIEMA.....	29
Fig. 29. VOLUMEN: $D^2 \times L$	29
Fig. 30. CONDENSACIÓN PARENQUIMATOSA EN LM Y LID.....	30
Fig. 31. ATELECTASIA OBSTRUCTIVA Y ATELECTASIA COMPRESIVA EN LSD...	30
Fig. 32. NÓDULOS Y MASAS. ENGROSAMIENTO DE SEPTOS INTERLOBULILLARES. (PATRÓN INTERSTICIAL).....	30
Fig. 33. GANGLIOS MEDIASTÍNICOS E HILIARES PATOLÓGICOS.....	31
Fig. 34. DERRAME PERICÁRDICO Y DERRAME PLEURAL BILATERAL.....	31
Fig. 35. CARDIOMEGALIA. ÍNDICE CARDIOTORÁCICO.....	32
Fig. 36. CORTE AXIAL A NIVEL DEL LÓBULO HEPÁTICO IZQUIERDO. HEPATOMEGALIA.....	32
Fig. 37. DIÁMETRO DE LA VENA CAVA INFERIOR 2,5 CM (NORMAL < 1,7).	33
Fig. 38. MASA RENAL IZQUIERDA Y MASA PANCREÁTICA.....	33
Fig. 39. METÁSTASIS HEPÁTICA Y DERRAME PLEURAL IZQUIERDO CON ENGROSAMIENTOS DIFUSOS.....	34
Fig. 40. CURVA DE EFICACIA DIAGNÓSTICA DEL SISTEMA DE VALIDACIÓN.....	48
Fig. 41. MEDIANA DE PUNTUACIÓN EN DIFERENTES DERRAMES DEL GRUPO DE DERIVACIÓN.....	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla. 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES DE DERIVACIÓN Y VALIDACIÓN.....	39
Tabla. 2. HALLAZGOS DE LA TC EN LA COHORTE DE DERIVACIÓN.....	41
Tabla. 3. HALLAZGOS DE LA TC EN LOS DPS BENIGNOS.....	43
Tabla. 4. HALLAZGOS EN LA TC SEGÚN EL TIPO DE TUMOR PRIMARIO.....	45
Tabla. 5. SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA PREDECIR DP MALIGNO.....	47
Tabla. 6. CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE DIFERENTES PUNTUACIONES EN LA POBLACIÓN DE DERIVACIÓN.....	49
Tabla. 7. ACUERDO INTER-OBSERVADOR DE LAS VARIABLES RADIOLÓGICAS INCLUIDAS EN LA COHORTE DE DERIVACIÓN.....	51
Tabla. 8. RANGOS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS HALLAZGOS DE LA TC PARA IDENTIFICAR DERRAMES MALIGNOS.....	57
Tabla. 9. TOTAL DE DERRAMES PLEURALES EN DIFERENTES SERIES DE TC...	59

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- CONSIDERACIONES ANATÓMICAS.

El espacio pleural es un espacio anatómico complejo, formado por dos hojas pleurales, la parietal y la visceral, que son dos membranas serosas continuas destinadas a facilitar el deslizamiento de los pulmones durante los movimientos respiratorios. Las dos serosas de cada hemitórax, aun cuando se hallen en contacto a nivel retroesternal, son completamente independientes y anatómica, histológica y funcionalmente diferentes.

La pleura visceral envuelve los pulmonares y la parietal cubre toda la cavidad torácica y se divide en costal, mediastínica y diafragmática (puede separarse la cervical por diferente drenaje linfático) (Fig. 1).

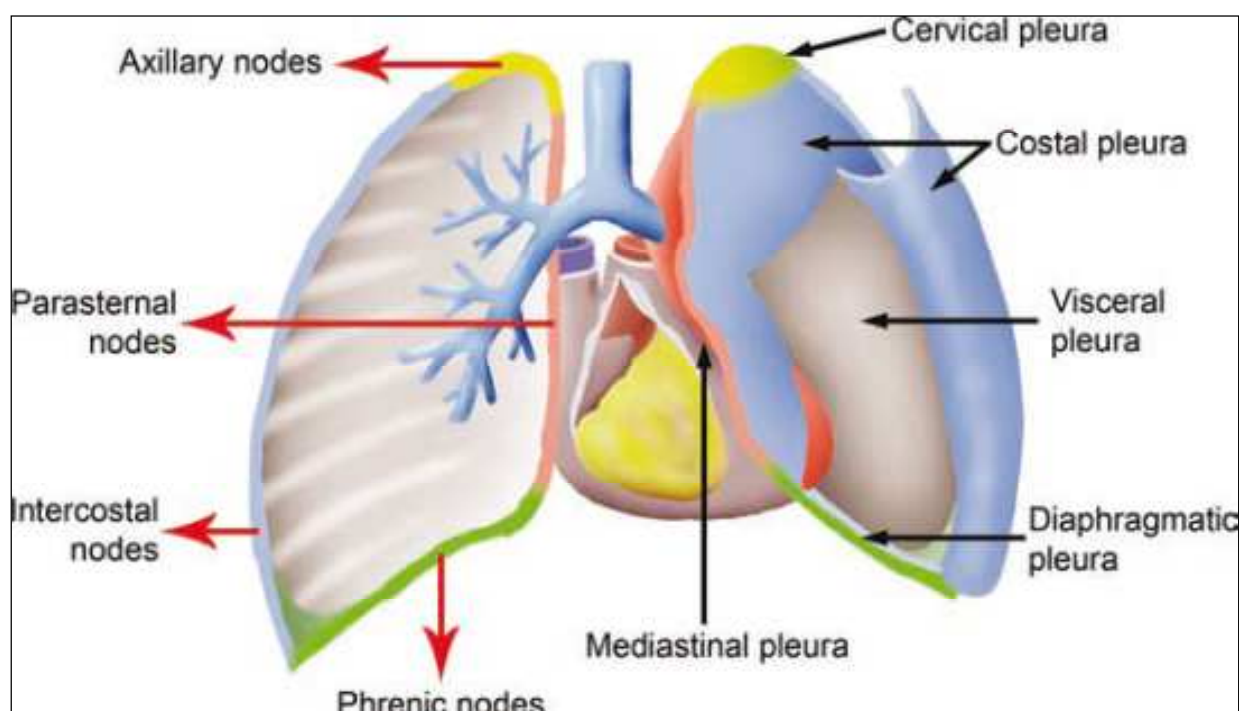


Fig. 1. Diagrama de las partes de la pleura parietal y su drenaje linfático (Jeong et al, 2008).

Las capas pleurales se reflejan en las cisuras interlobulares y en el ligamento pulmonar que se extiende desde el hilio hasta el diafragma. El espesor total del espacio pleural es de 0,2-0,4 mm, por lo que la pleura normal, generalmente, se identifica mal en las radiografías simples o en la Tomografía computarizada (TC), excepto en las cisuras.

El espacio pleural es un espacio potencial que contiene pequeñas cantidades de líquido (0,15 ml/kg), necesario para la lubricación durante el ciclo respiratorio.

Histológicamente (Fig. 2), la pleura consta de una sola capa de células mesoteliales que descansan sobre una membrana basal y que cubren una capa de tejido conectivo submesotelial. Este tejido contiene cantidades variables de fibras elásticas, colágeno, vasos linfáticos y capilares.

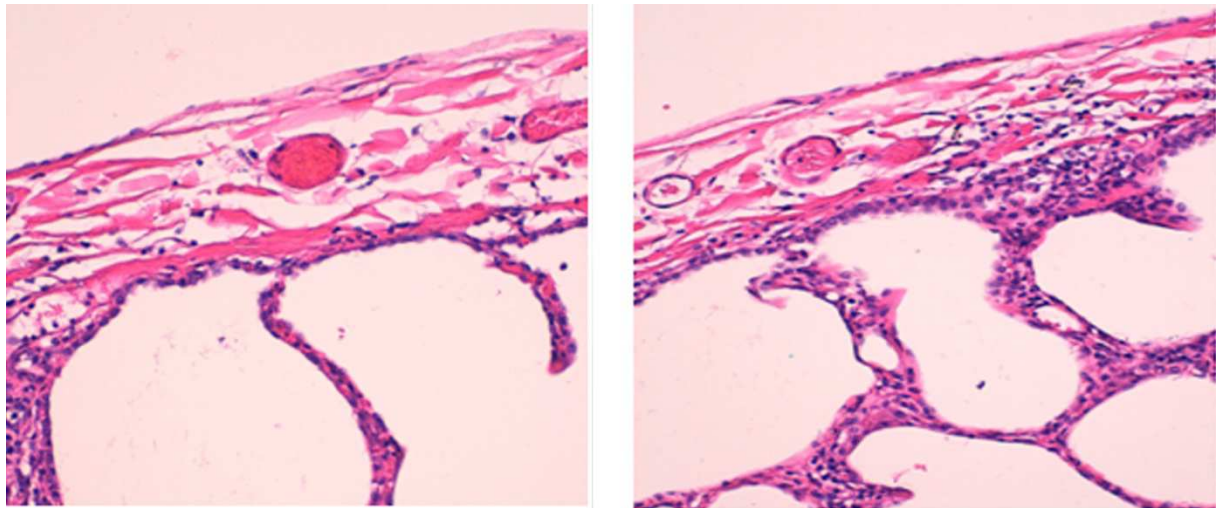


Fig. 2. Anatomía microscópica de la pleura visceral. Cortesía de la Dra. Sonia Gatius (HUAV Lleida).

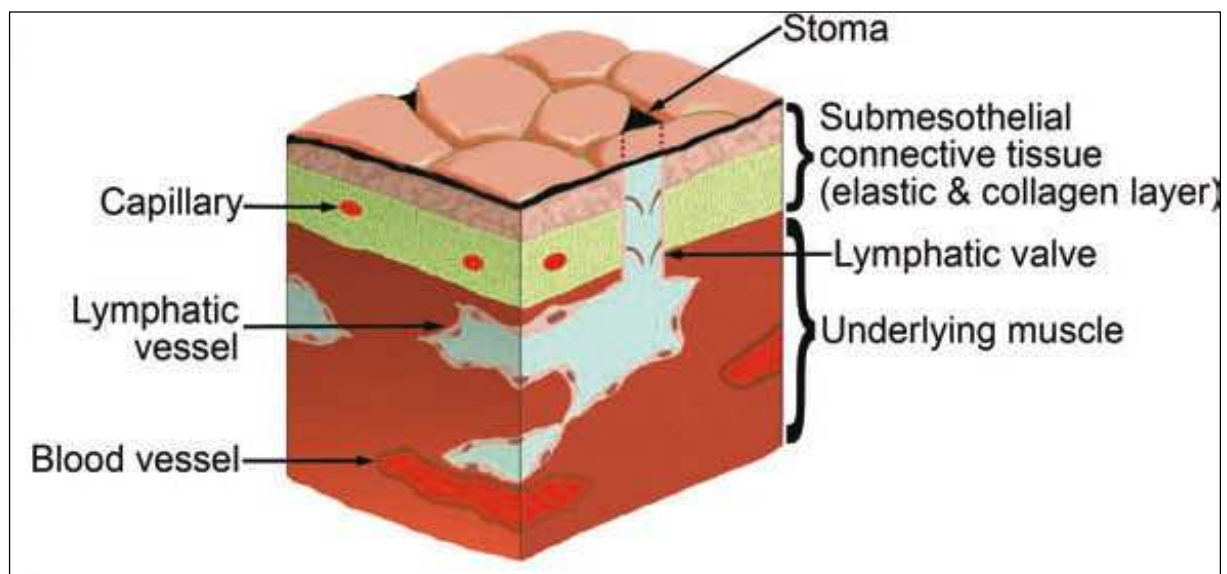


Fig. 3. Esquema pleura parietal.(Jeong et al, 2008).

La mayoría de las células mesoteliales están en contacto entre sí, sin embargo, hay pequeñas aberturas o estomas entre ellas (Fig. 3). La distribución de las estomas no es uniforme, sino que se localizan preferentemente en la pleura parietal (Jeong et al, 2008).

Los estomas o aberturas entre las células mesoteliales se comunican con los linfáticos subserosos y sirven como vías de drenaje del líquido de la cavidad pleural (Fig. 3) (Jeong et al, 2008). El drenaje linfático ocurre casi completamente en la pleura parietal. Los vasos linfáticos de la pleura costal drenan en los ganglios intercostales, a través de la arteria torácica interna; los de la pleura cervical en los ganglios axilares. Los de la pleura mediastínica en los ganglios paraesternales y los de la pleura diafragmática en los ganglios frénicos y mediastínicos posteriores (Fig. 4) (Moore et al, 2006). La pleura visceral tiene una red linfática dirigida hacia el hilum pero no parece contribuir al drenaje de la cavidad pleural.

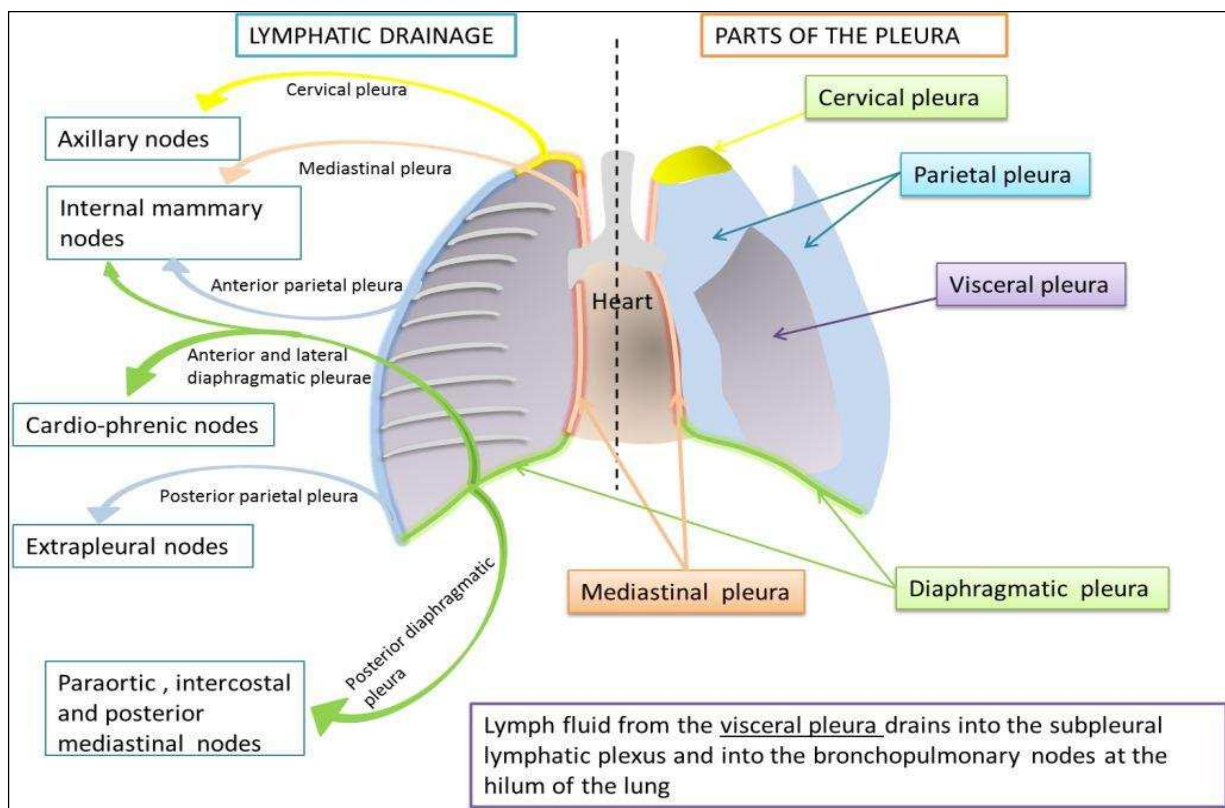


Fig. 4. Esquema de las diferentes partes de la pleura y su drenaje linfático. (Department of Radiology, University "G. d'Annunzio" - Chieti/IT).

La irrigación arterial de la pleura parietal se realiza a través de la circulación sistémica, por las arterias intercostales (Fig. 5) y frénicas; mientras que la irrigación de la pleura visceral depende de ramas de las arterias pulmonares y bronquiales. El drenaje venoso de la pleura parietal es hacia las venas ácigos y la mamaria interna y el de la pleura visceral hacia las venas pulmonares y bronquiales.



**Fig. 5. Trayecto de las arterias intercostales.
Reconstrucción 3D en TC de tórax.**

Las terminaciones de los nervios sensoriales están presentes en la pleura parietal costal y diafragmática. Los intercostales inervan la pleura costal y la parte periférica de la pleura diafragmática. Cuando se estimula cualquiera de estas áreas, el dolor se refiere a la pared torácica adyacente. En contraste, la porción central de la pleura diafragmática está inervada por el nervio frénico, y su estimulación causa dolor referido en el hombro ipsilateral. La pleura visceral no contiene fibras nerviosas para el dolor.

1.2.- ANATOMÍA NORMAL DE LA PLEURA POR TC.

La pleura, en cortes axiales de TC, se visualiza como una línea fina de atenuación de partes blandas, valores que oscilan entre + 30 y + 50 Unidades Hounsfield (UH) (flechas blancas Fig. 6), de 1-2 mm de grosor en la interfase pulmón-pared torácica a lo largo de los espacios intercostales. Esta línea está formada por las pleuras visceral y parietal, la grasa extrapleural, la fascia endotorácica y el músculo intercostal más interno (indistinguibles entre sí), que forman en conjunto la "línea intercostal". (Figs. 6 y 7)

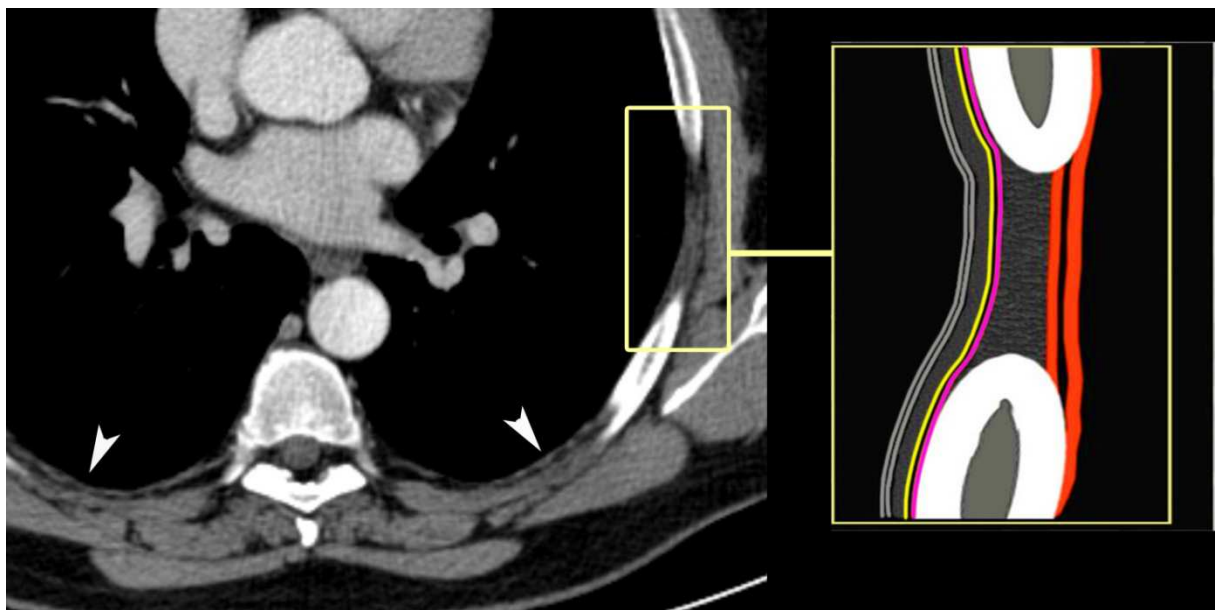


Fig. 6. Pleura normal. Corte axial de TC y detalle esquemático de la pared costal. Se representan las diferentes capas, que de dentro a fuera son: Pleura visceral y parietal (gris claro), grasa extrapleural, fascia endotorácica (amarillo), músculo intercostal mas interno (rosa), grasa intercostal (gris), y músculos intercostales mas externos (rojo) (Im et al, 1989).

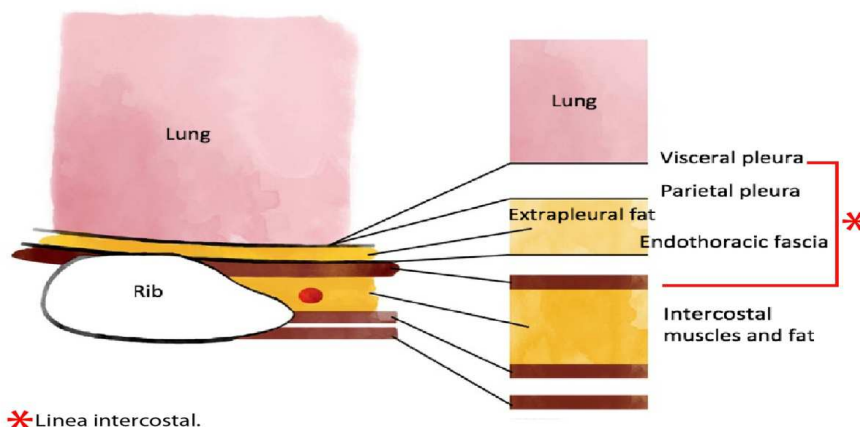


Fig. 7. Estructuras normales de la superficie pleural (Webb WR, 2011).

Es importante no confundir la pleura con el músculo transverso torácico anterior (Fig. 8) ni con los músculos subcostales a nivel postero-inferior (Fig. 9).

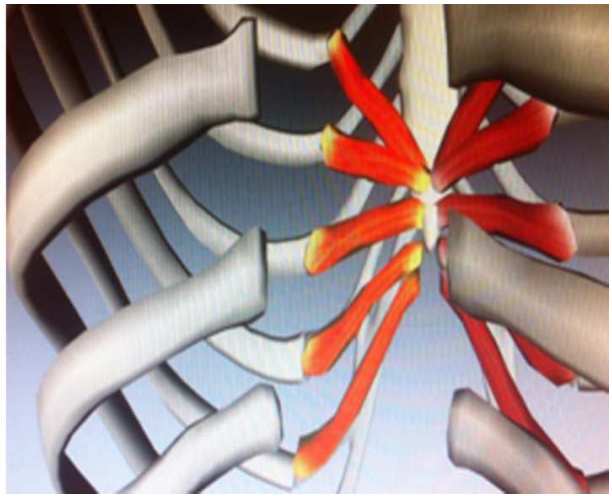
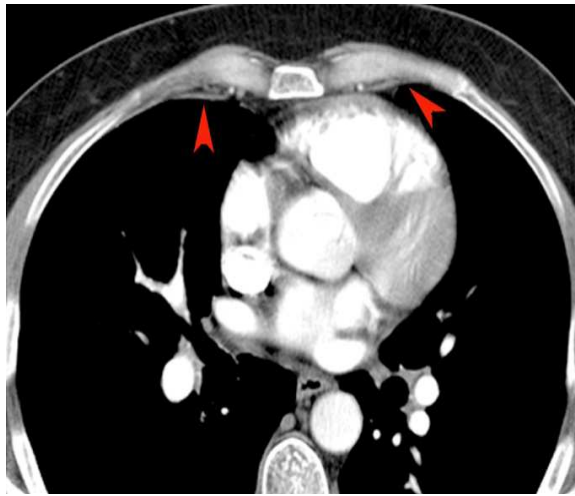


Fig. 8. Músculo transverso torácico anterior.

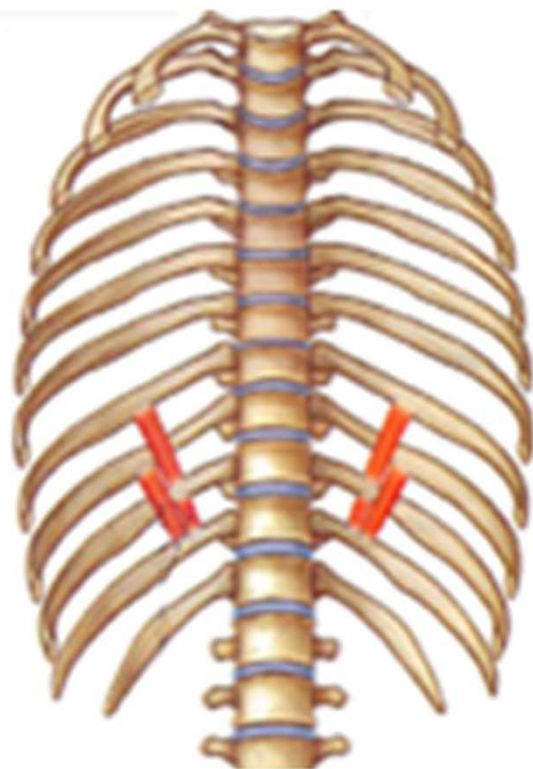


Fig. 9. Músculos subcostales postero-inferiores.

1.3.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MASAS PLEURALES Y EXTRAPLEURALES POR TC.

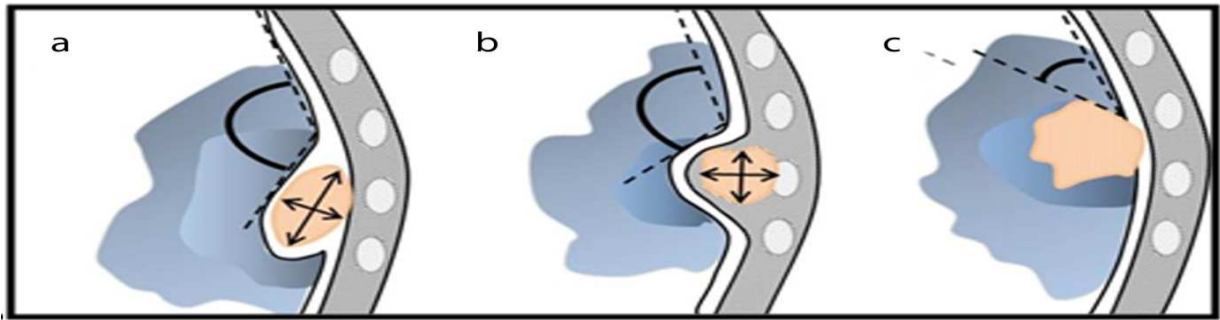


Fig. 10. Esquema de los hallazgos radiológicos que permiten diferenciar entre masa pleural, extrapleural y parenquimatosa (Mereu, 2011).

Las masas que se originan en la pleura (Figs.10a, 11a) muestran diferentes diámetros y ángulos obtusos con la pared del tórax; la interfase entre la masa y el parénquima pulmonar es generalmente suave y regular. Cuando las masas pleurales aumentan de tamaño el ángulo inferior con la pared torácica generalmente se hace más agudo.

Las lesiones extrapleurales (Figs.10b, 11b) normalmente tienen diámetros similares y la interfase con el parénquima pulmonar es suave y regular.

Las lesiones pulmonares periféricas (Figs.10c, 11c) que invaden la pleura tienden a formar ángulos agudos con la pared del tórax, pero si tienen una morfología en «placa» pueden simular una lesión pleural. Además, las lesiones pulmonares tienden a mostrar márgenes irregulares.

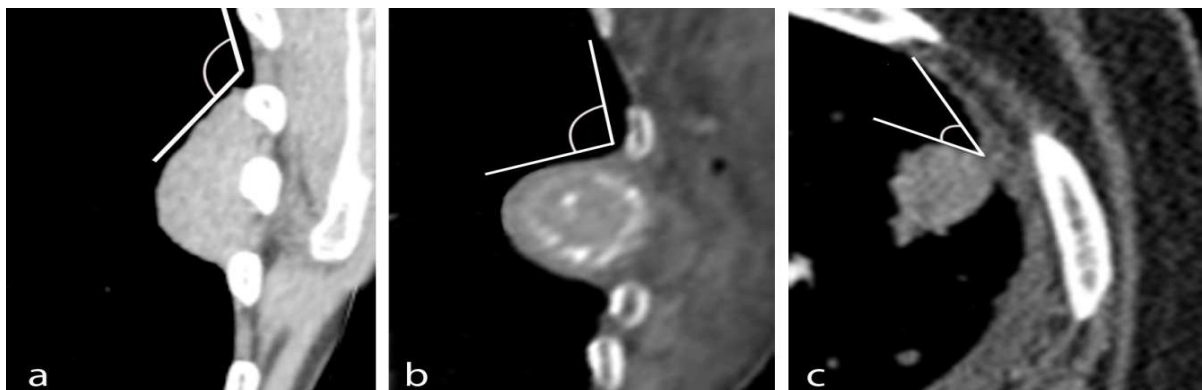


Fig. 11. (a) Lesiones pleurales por TC. (b y c) Lesiones extrapleurales por TC.

1.4.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El derrame pleural (DP) es un problema frecuente en la práctica diaria y puede ser secundario a múltiples causas (Fysh et al, 2012; Porcel et al, 2014; Porcel & Light, 2013). Aunque la radiografía de tórax (Fig. 12) sigue siendo la técnica de imagen de elección en la evaluación inicial del paciente con sospecha de DP, la TC de tórax (Fig. 13) se utiliza frecuentemente como herramienta diagnóstica.



Fig. 12. Rx tórax P-A. Derrame pleural izquierdo.

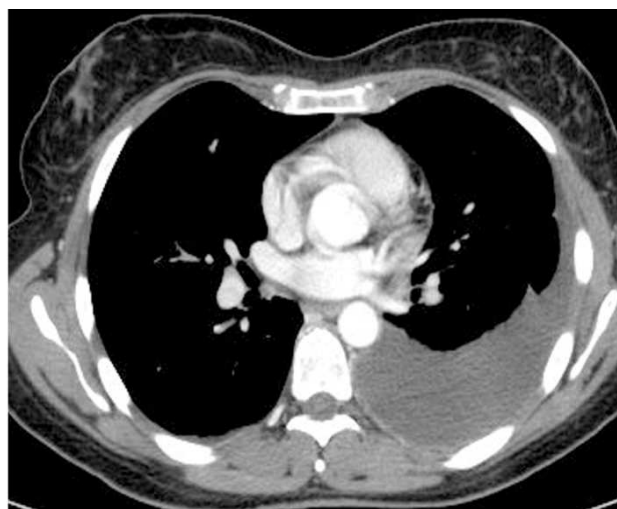


Fig. 13. TC de tórax. Derrame pleural izquierdo.

La TC de tórax nos proporciona claves para diagnosticar enfermedades subyacentes que acompañan al DP (p.ej. condensaciones o masas pulmonares, embolias en arterias pulmonares, adenopatías mediastínicas o afectación pericárdica), diferenciar patología pulmonar de pleural y, clasificar el DP como libre o loculado. Además, puede servir de guía para la colocación de tubos de drenaje o la realización de biopsias pleurales, y puede detectar complicaciones de los DP como el hemotórax o valorar cambios residuales secundarios, como un engrosamiento pleural (Copley et al, 2001; Ellis, 2006).

A menudo se encuentran pacientes con DP que permanecen sin diagnóstico después de un estudio inicial que incluye una toracocentesis. Una de las principales preocupaciones es descartar malignidad, dado que la citología del líquido pleural solo tiene una sensibilidad del 60% (Marel

et al, 1995; Porcel & Light, 2013). Es importante evitar someter a estos pacientes a procedimientos invasivos innecesarios y seleccionar a aquellos que puedan beneficiarse más de este tipo de intervenciones (Bueno et al, 2004; Maskell et al, 2003; Metintas et al, 2010; Rahman & Gleeson, 2008; Wrightson et al, 2009; Yoneyama et al, 2010).

Estudios previos han puesto de manifiesto que algunos hallazgos de la TC pueden ayudarnos a diferenciar un DP benigno de uno maligno. Por ejemplo, los nódulos o el engrosamiento pleural se han considerado altamente sugestivos de malignidad (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Traill et al, 2001; Yilmaz et al, 2005). Sin embargo, la evidencia que apoya estos hallazgos se basa en pocas series en la que los resultados no han sido validados en una población independiente. Otra limitación es que alguna de estas series incluyen un alto porcentaje de mesoteliomas, un tipo de DP maligno que presenta mayor número de anomalías de la superficie pleural (Jett J; Knuuttila et al, 2001; Metintas et al, 2002; Sezer et al, 2014).

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.- HIPÓTESIS.

La TC torácica ofrece datos morfológicos que pueden ayudar a identificar el origen maligno de un DP.

2.2.-OBJETIVOS.

1.- Examinar el valor de los hallazgos de la TC torácica para diferenciar DP malignos de benignos.

2.- Desarrollar un sistema de puntuación simple, basado en datos radiológicos fácilmente identificables por el clínico, que prediga la naturaleza maligna de un DP.

3.- Validar el sistema de puntuación obtenido en dos poblaciones independientes de pacientes: una con un porcentaje similar de etiologías de DP y una segunda constituida por pacientes con DPs probablemente malignos pero no confirmados citohistológicamente.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES.

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes adultos con DP que fueron sometidos a una toracocentesis diagnóstica y a los que se realizó una TC torácica con contraste, a criterio del médico responsable, desde junio de 2008 a diciembre de 2011 en nuestro centro. Se requirió un diagnóstico definitivo del DP para su inclusión final. Esta población se utilizó para generar un sistema de puntuación capaz de predecir un DP maligno, que posteriormente, fue validado en otra serie de pacientes reclutados prospectivamente durante 2012. Esta cohorte de validación se compuso de una muestra estratificada de pacientes consecutivos con DPs benignos o malignos siguiendo la misma distribución de etiologías que la población de derivación.

Una segunda población de validación incluyó a los pacientes que desde enero de 2012 a junio de 2013 se diagnosticaron de DPs probablemente malignos, aunque sin confirmación citohistológica. El diagnóstico se basó en los siguientes criterios: demostración del tumor primario o evidencia clínica de diseminación del tumor (p. ej. metástasis hepáticas); exclusión de otras causas potenciales de DP y una citología pleural que fue considerada como falsamente negativa. En este subgrupo de pacientes, no se confirmó la malignidad del DP a través de una biopsia porque el oncólogo no anticipó ningún cambio en la estrategia terapéutica por alguna de las siguientes razones: 1) el paciente tenía un mal estado funcional y, por tanto, sólo estaban indicados cuidados paliativos, o 2) la quimioterapia y/o radioterapia adyuvante se consideró un tratamiento beneficioso independientemente de la confirmación de la naturaleza del DP.

El comité de ética institucional de nuestro hospital (CEIC del Hospital Universitario Arnau de Vilanova, ID 974/2011) aprobó el protocolo del estudio.

3.2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos diagnósticos:

- DP maligno: aquél en el que se detectaron células malignas en el examen citológico de las muestras de líquido o biopsias pleurales.
- DP probablemente maligno: aquél con citología del líquido pleural considerada falsa negativa, junto con la demostración de un tumor primario o evidencia clínica de diseminación tumoral (p. ej. metástasis hepáticas), y exclusión de otras causas potenciales del DP.
- DP tuberculoso: aquél en el que la tinción de Ziehl-Neelsen o cultivos de Lowenstein-Jensen de líquido pleural, esputo o biopsia pleural fueron positivos, o se encontraron granulomas en la biopsia de la pleura parietal. La tuberculosis se consideró probable en pacientes con exudados linfocitarios que contenían niveles de adenosina deaminasa (ADA), superiores a 35 U/L, y que se resolvían con tratamiento antituberculoso.
- DP paraneumónico: aquél DP asociado a neumonía bacteriana, absceso pulmonar o bronquiectasias. El empiema se definió como la presencia de pus en el espacio pleural.
- DP asociado a insuficiencia cardíaca: aquél en el que la historia clínica, exploración física, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma (si está disponible) sugerían insuficiencia cardíaca, y que se resolvía con diuréticos.
- Otras causas de DP siguieron criterios clínicos bien establecidos.

Todos los pacientes con enfermedades benignas se siguieron hasta la resolución completa del DP, lo que nos aseguró la benignidad.

3.3.- PROTOCOLO DE IMAGEN (TC)

Todos los estudios de imagen de TC se realizaron con un escáner 16 cortes-MDCT (Brilliance 16, Philips Healthcare), con los siguientes parámetros de análisis: modulador de dosis (Pourjabbar et al, 2014), colimación de 16 x 1,5 mm, tiempo de rotación del tubo de 0,75 segundos, pich de 0.938, 120 kV, y la sección de grosor de corte de 3 mm con un intervalo de reconstrucción de 1,5 mm, y obteniendo imágenes continuas, en apnea, desde el ápex pulmonar hasta las glándulas suprarrenales.

Los pacientes recibieron 100 ml. de contraste intravenoso (CIV) no iónico (iobitridol, Xenetic 300, Guerbet; o iopromida, Ultravist 300, Bayer), inyectados a través de una cánula intravenosa (Abbocath 20G), con un inyector automático mecánico (Med-tron), y 30 cc de suero fisiológico con un flujo de 3 ml/seg. Las imágenes se obtuvieron a los 60 segundos de la inyección para permitir, una mejor visualización de la pleura (Fig. 14a).

En algunos casos se obtuvieron imágenes adicionales a los 20 segundos desde el inicio de la inyección, cuando interesaba valorar las arterias pulmonares, por una sospecha de tromboembolia pulmonar (TEP) (Fig. 14b) (Porcel et al, 2007).

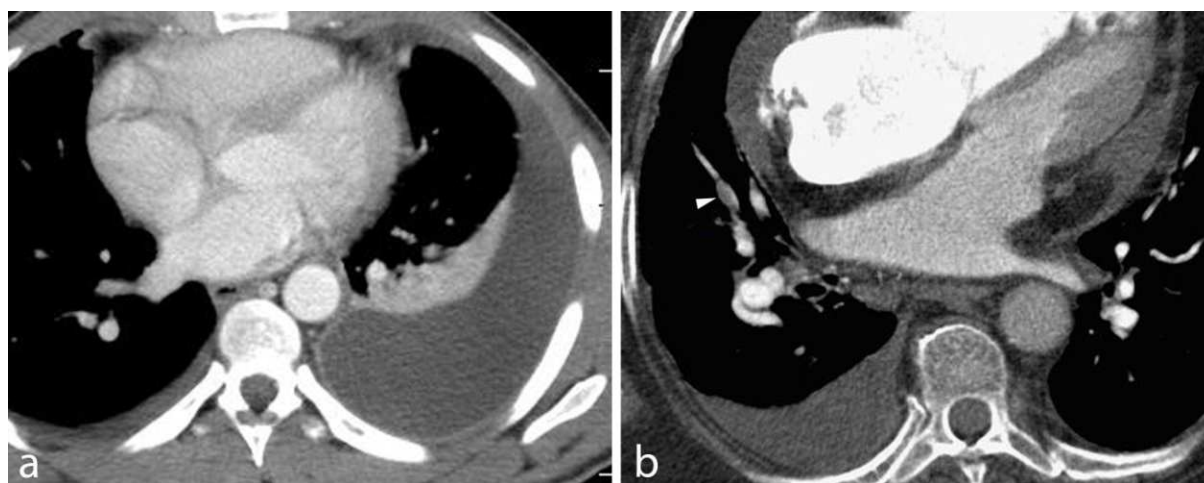


Fig. 14. (a). Pleura a los 60" seg. del contraste intravenoso (b). Pleura a los 20" seg. (peor visualización).

Todas las imágenes se evaluaron posteriormente en la estación de trabajo, obteniéndolas directamente desde el PACS, con reconstrucciones multiplanares y con unas ventanas adecuadas para una mejor visualización de las lesiones: ventana de pulmón (niveles, - 450 a -600 UH); ancho, 1300 a 1600 UH) (Fig. 15a), ósea (Fig. 15b) y de mediastino (niveles, 30 a 50 UH; ancho, 350 a 500 UH) (Fig. 16) con un tiempo total aproximado de lectura de 30 minutos (McLoud TC, 1991; Webb RW, Elsevier, Philadelphia 2006.).

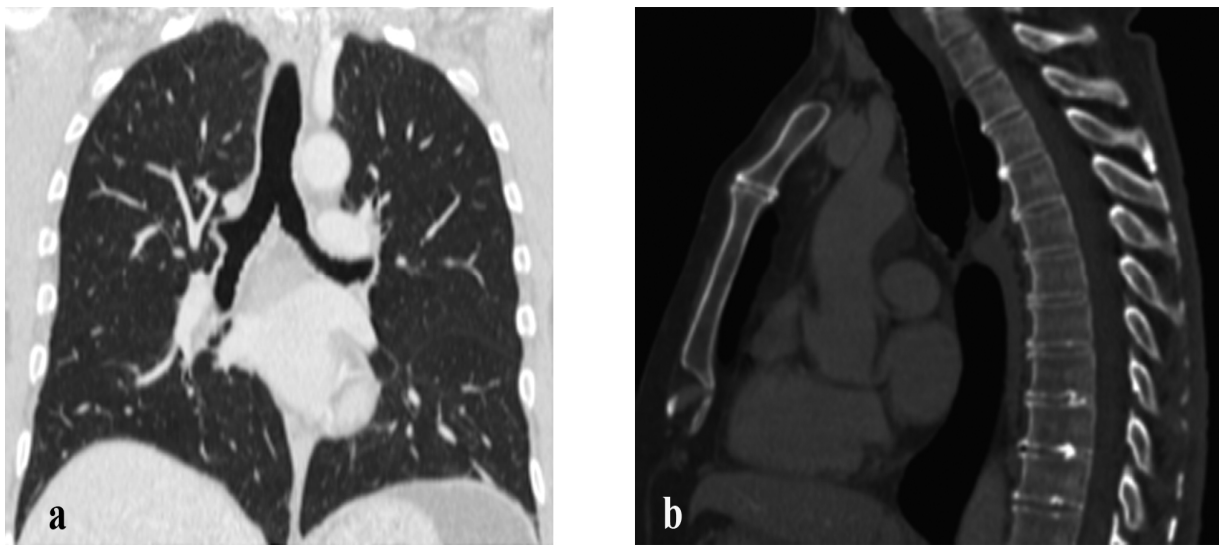


Fig. 15. (a) TC coronal. Ventana de pulmón. (b) TC sagital. Ventana de hueso.

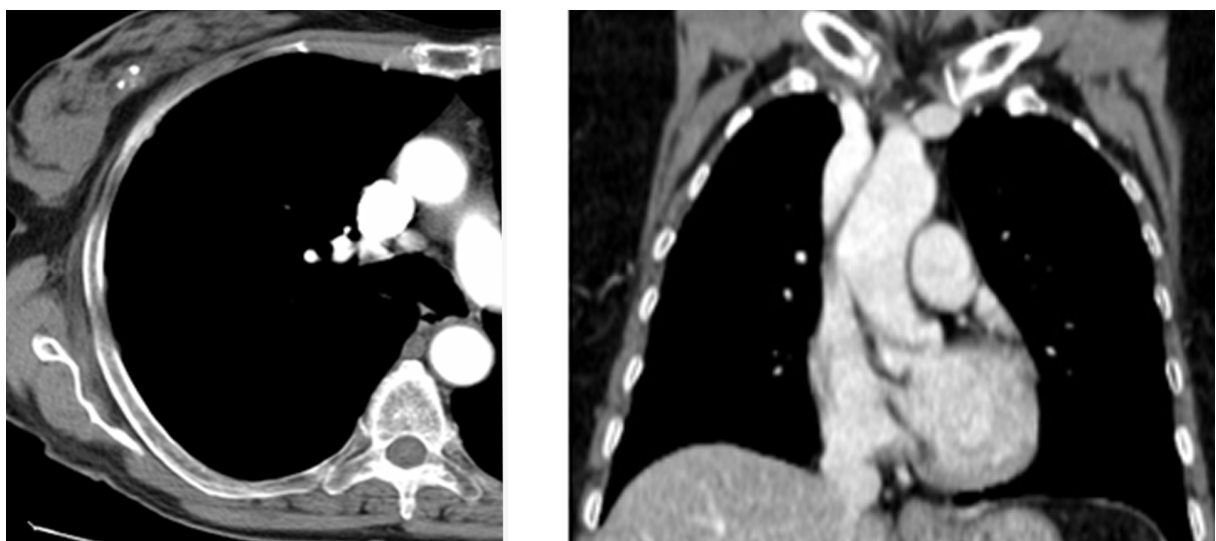


Fig. 16. TC axial y coronal. Ventana de mediastino.

3.4.- ANÁLISIS DE LA IMAGEN

Los parámetros evaluados en la TC para el análisis discriminante fueron:

3.4.1.- Presencia de lesiones pleurales

-Engrosamiento pleural focal: corresponde a una línea pleural visible de ≥ 3 mm, limitada a un solo lóbulo (Fig. 17).



Fig. 17. TC axial de tórax. Derrame pleural izquierdo con engrosamientos focales (puntas de flecha).

-Engrosamiento pleural difuso: es un engrosamiento más extenso que afecta a más de un lóbulo (Fig. 18a); incluso a todo el perímetro del hemitórax en cualquier corte de TC (engrosamiento circunferencial) (Fig. 18b).

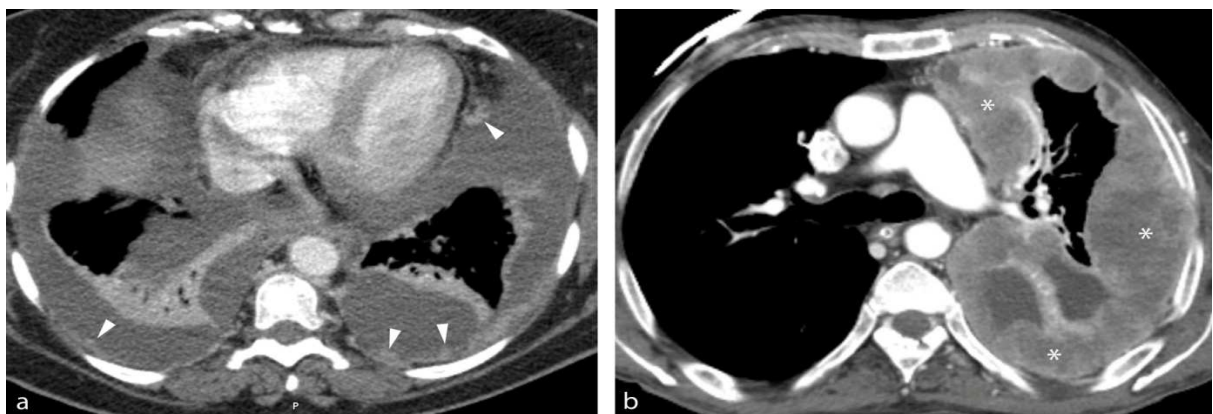


Fig. 18.(a) Engrosamiento difuso en paciente con cáncer de pulmón (puntas de flecha). (b) Engrosamiento circunferencial en mesotelioma (asteriscos).

-Nódulo pleural: engrosamiento pleural focal con un contorno nodular (Fig. 19).

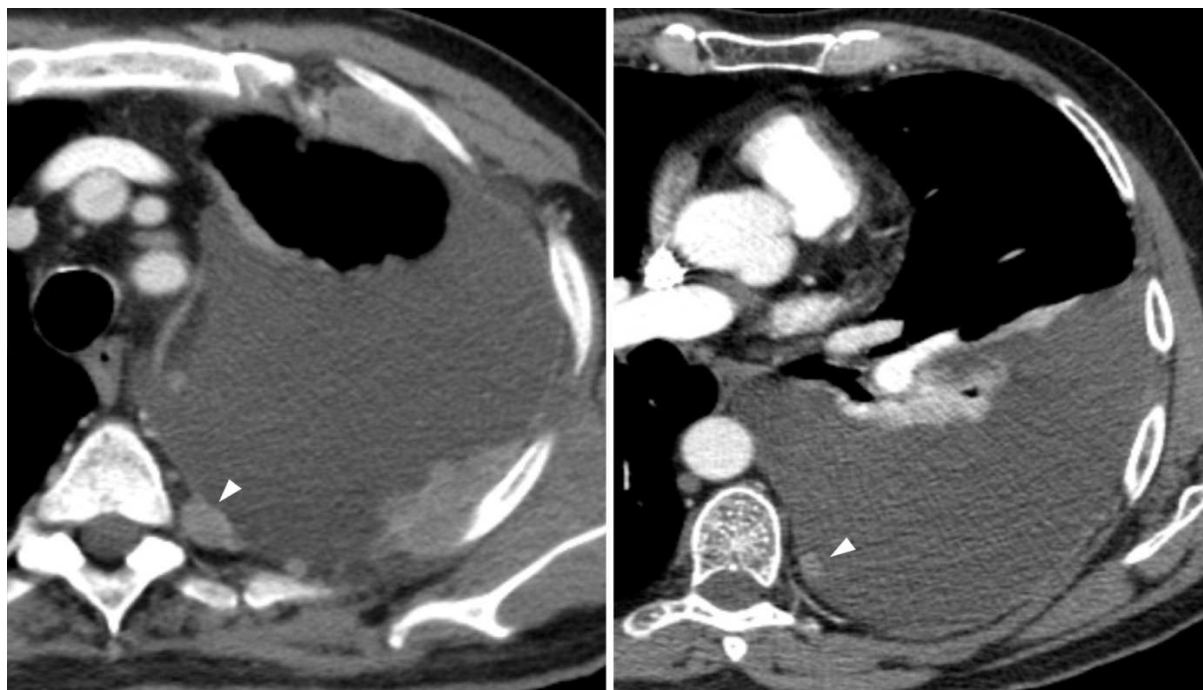


Fig. 19. TC axial de tórax con engrosamientos nodulares secundarios a metástasis de neoplasia de mama (puntas de flecha).

-Masa pleural: cuando la lesión pleural es superior a 3 cm. (Fig. 20).



Fig. 20. TC axial de tórax. Masas pleurales izquierdas en paciente con linfoma (puntas de flecha).

En todas las lesiones pleurales se evaluó el tamaño y la ubicación anatómica (parietal, visceral, mediastínica o diafragmática) (Fig. 21).

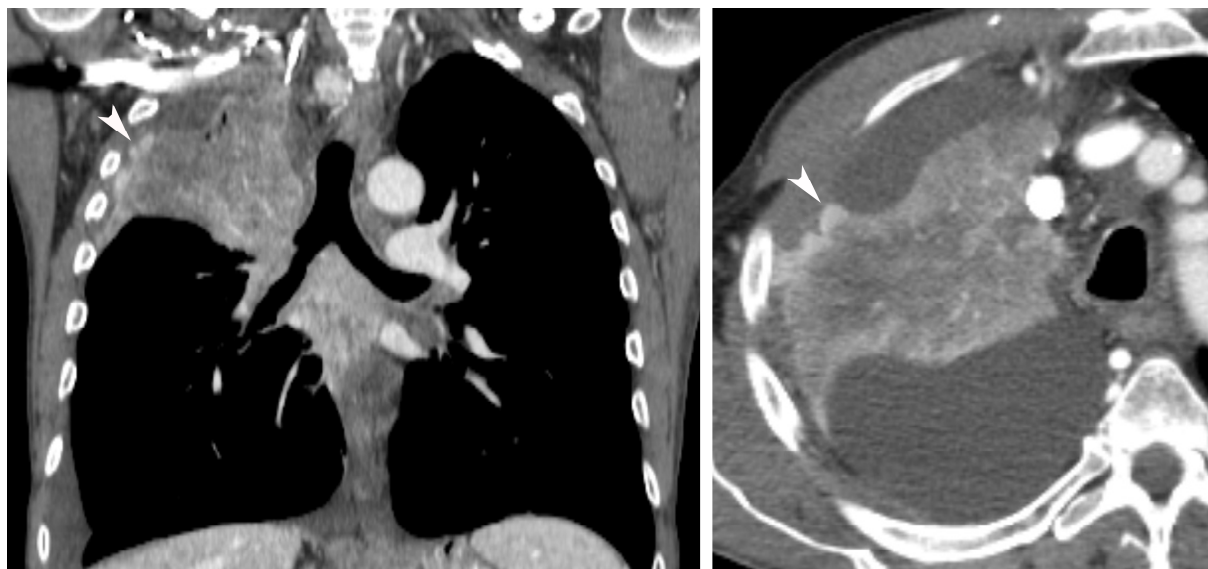


Fig. 21. TC de tórax coronal y axial. Engrosamiento nodular en la pleura visceral de un paciente con cáncer de pulmón (puntas de flecha).

3.4.2.- Aumento de la atenuación de la grasa extrapleurales (Fig. 22).

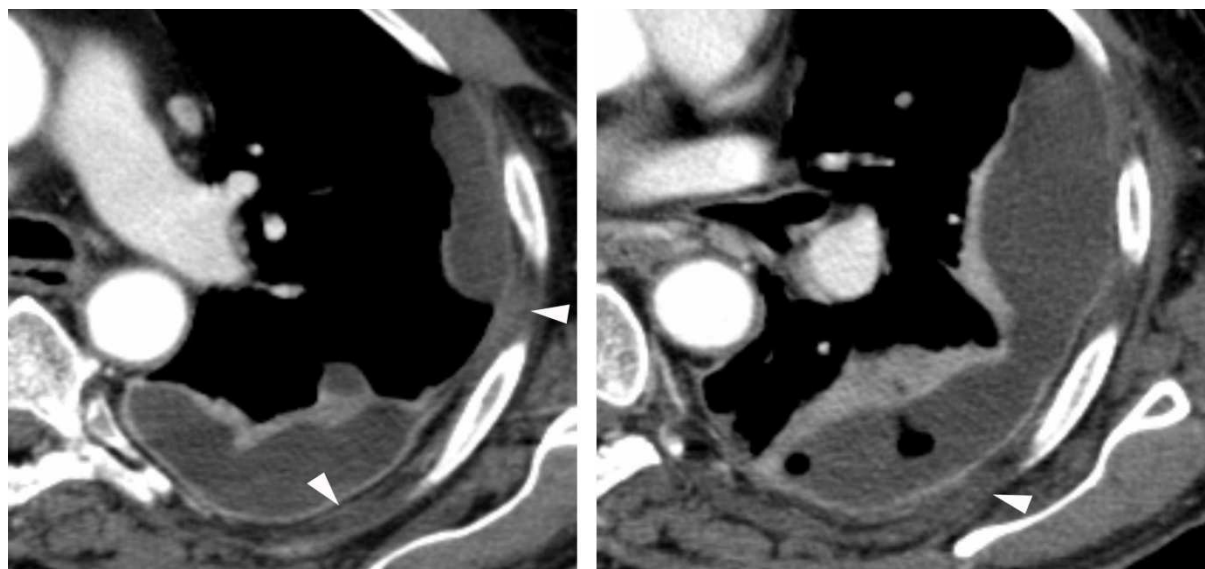


Fig. 22. Aumentos focales en la densidad de la grasa intercostal (puntas de flecha).

3.4.3.- Presencia de loculaciones únicas (Fig. 23a) o múltiples (Fig. 23b). Corresponden a DP's compartimentados de morfología lenticular/convexa hacia el parénquima, sobre todo localizados en el espacio pleural costal a lo largo de la superficie postero-inferior, o bien adyacentes al mediastino o en las cisuras.



Fig. 23 (a). Loculación única en cisura mayor izquierda (asteriscos). Plano axial y coronal.



Fig. 23 (b). Loculaciones múltiples en hemitórax izquierdo (asteriscos). Plano coronal.

3.4.4.- Presencia de calcificaciones pleurales (Fig. 24).



Fig. 24. Calcificación pleural lineal postero-basal izquierda (puntas de flecha).

3.4.5.- Densidad del líquido pleural expresada en UH (Fig. 25). Se realizó una única medida a nivel basal, donde la cantidad de DP era mayor y donde el área estudiada no contactaba con estructuras subyacentes (pulmón, costillas o engrosamiento pleural), obteniéndose así un valor (derecho o izquierdo, + una desviación estándar) (Abramowitz et al, 2009; Aquino et al, 1994; Cullu et al, 2014; Nandalur et al, 2005).



Fig. 25. TC tórax. Marcadores basales de densidad.

3.4.6.- Derrame pleural unilateral o bilateral (Fig. 26).

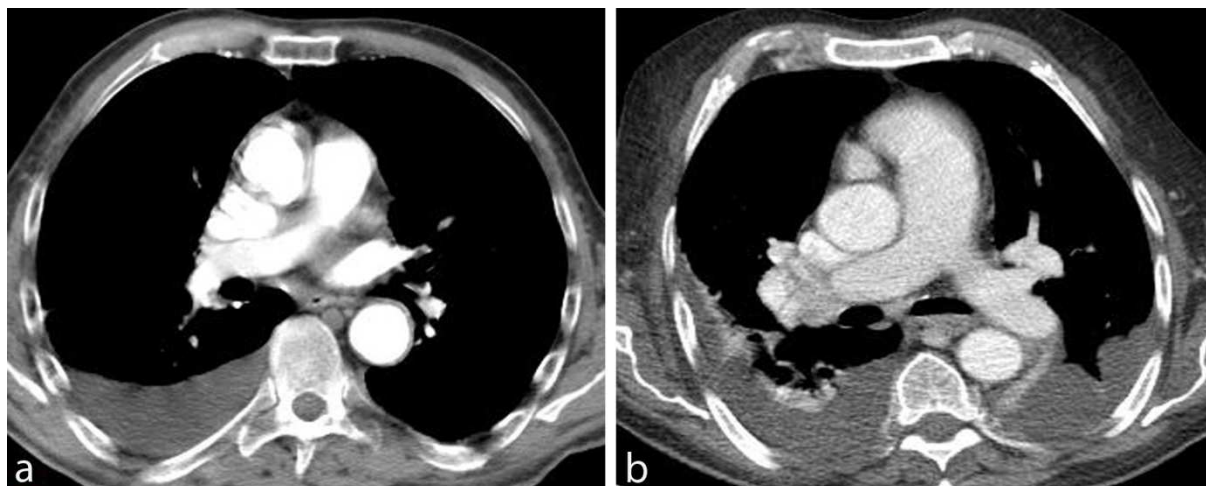


Fig. 26. (a) Derrame pleural unilateral. (b) Derrame pleural bilateral.

3.4.7.- Captación pleural del CIV. Se consideró que existía captación si ésta era homogénea, lisa y difusa (Fig. 27). Se incluyó en una categoría independiente el “*split pleural sign*” (Fig. 28), que es la captación de CIV de la pleura visceral y parietal con engrosamiento de las mismas y separadas por líquido pleural.



Fig. 27. Captación fina, difusa y homogénea del CIV (puntas de flecha).

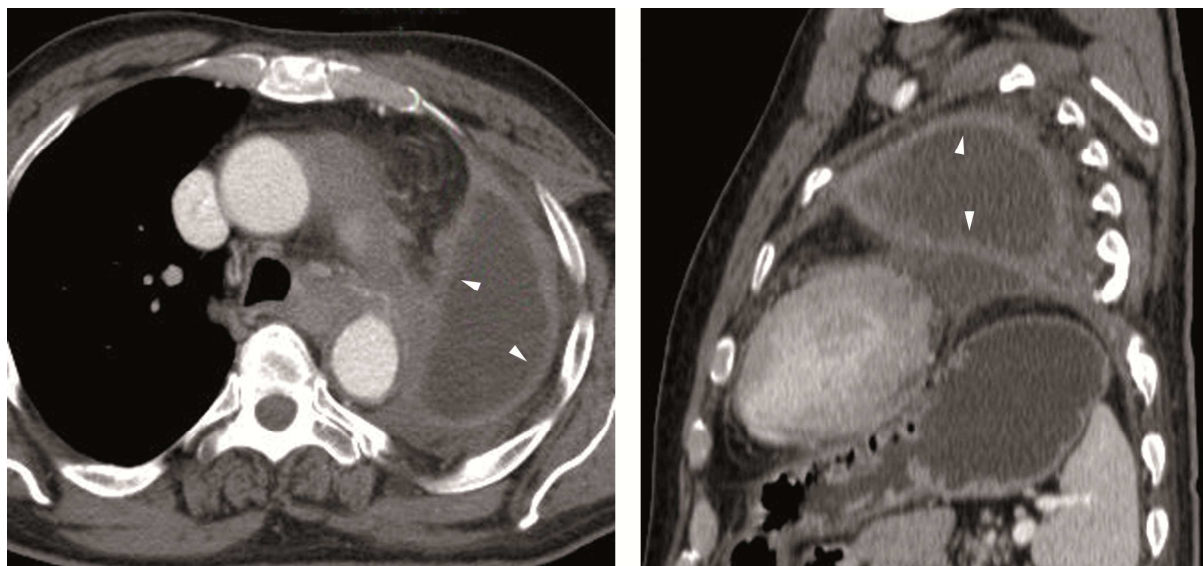


Fig. 28. TC axial y coronal. "Split pleural sign" en un empiema (puntas de flecha).

3.4.8.- Volumen del derrame pleural (Fig. 29). Se utilizó la formula de cuantificación descrita por (Mergo et al, 1999):

Volumen: $d^2 \times l$, siendo **d** los cms. del diámetro mayor antero-posterior (profundidad del DP) y **l** la longitud cráneo-caudal en cms.

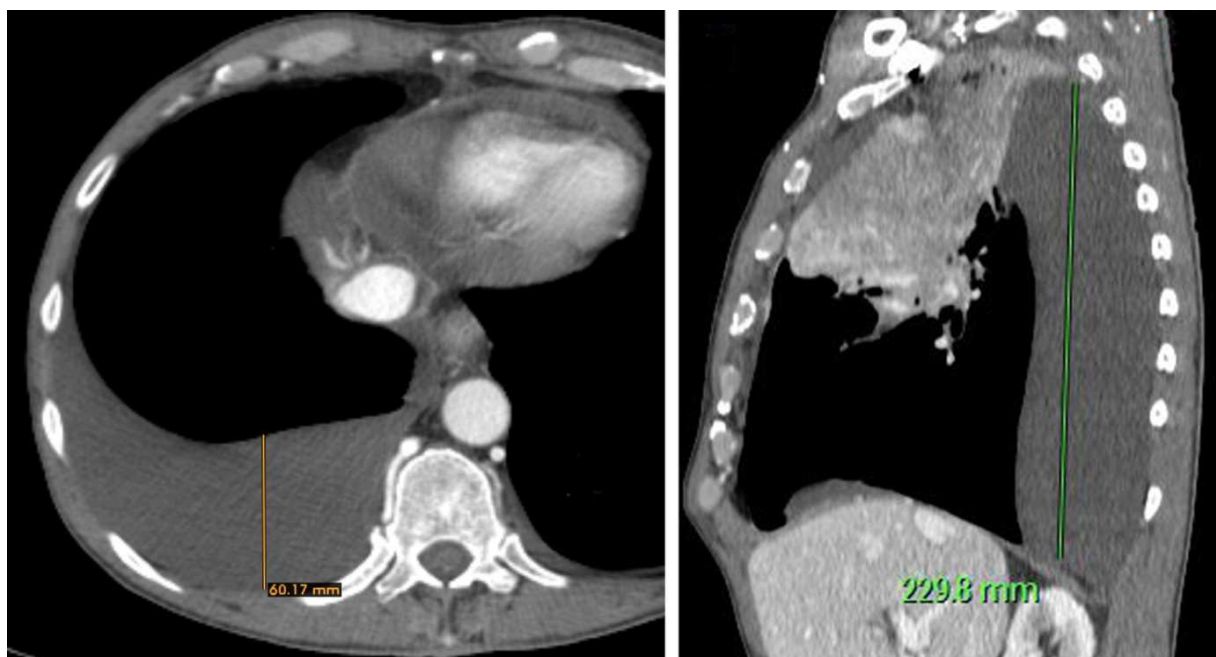


Fig. 29. TC axial y sagital. Volumen: $d^2 \times l$. (62 x 23= 828 ml).

3.4.9.- Lesiones del parénquima pulmonar, que incluyeron condensaciones (Fig. 30), atelectasias (Fig. 31), nódulos, masas y patrón intersticial (Fig. 32) o alveolar.

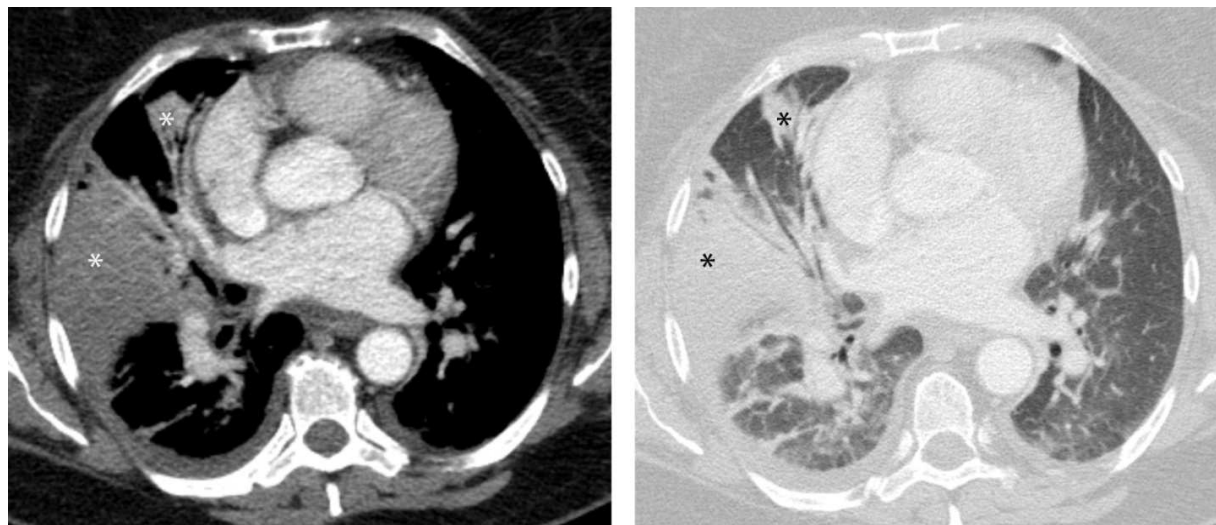


Fig. 30. Condensación parenquimatosa en LM y LID (asteriscos). Ventana de mediastino y pulmón.

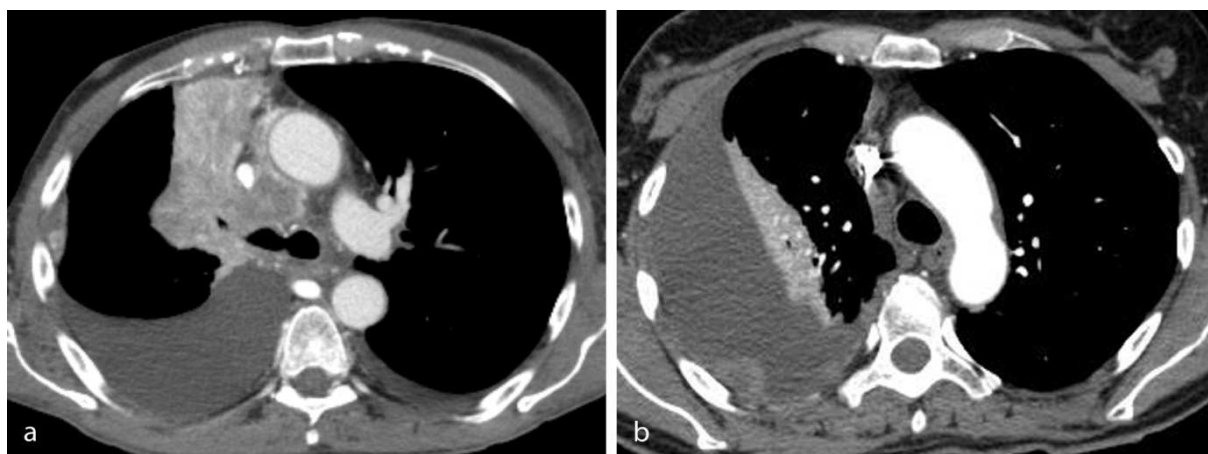


Fig. 31 (a) Atelectasia obstructiva LSD. (b) Atelectasia compresiva LSD.

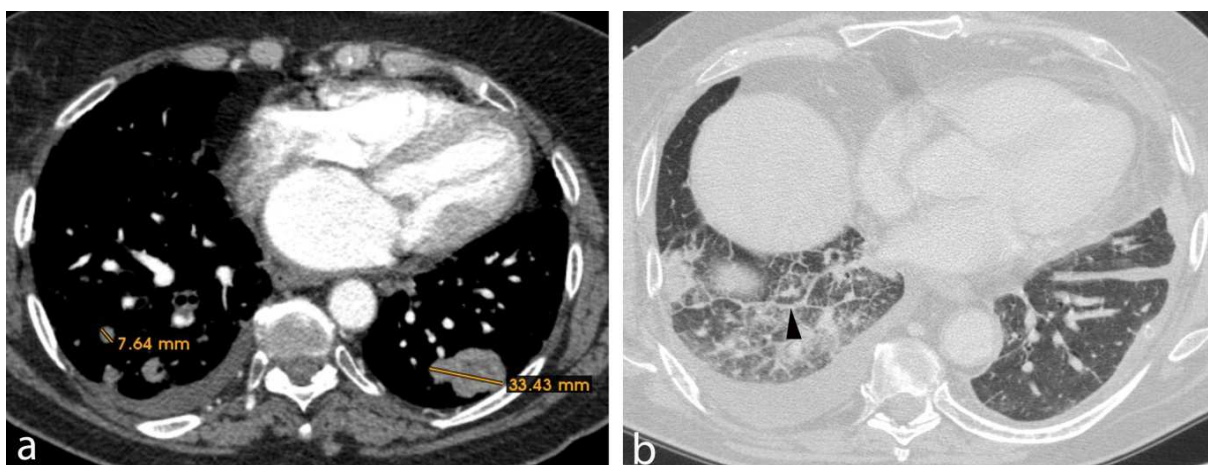


Fig. 32 (a) Nódulos y masas. (b) Engrosamiento de septos interlobulillares (puntas de flecha) (Patrón intersticial).

3.4.10.- Ganglios linfáticos torácicos (Fig. 33). Se consideraron benignos/reactivos cuando presentaban un centro graso o no excedían de 1 cm. de diámetro corto (transverso) en todas las localizaciones, excepto de 1,5 cm. en la región subcarinal. Se consideraron patológicos cuando captaban contraste, eran de tamaño >1 cm. en diámetro corto o bien heterogéneos (Kearney et al, 2000b).

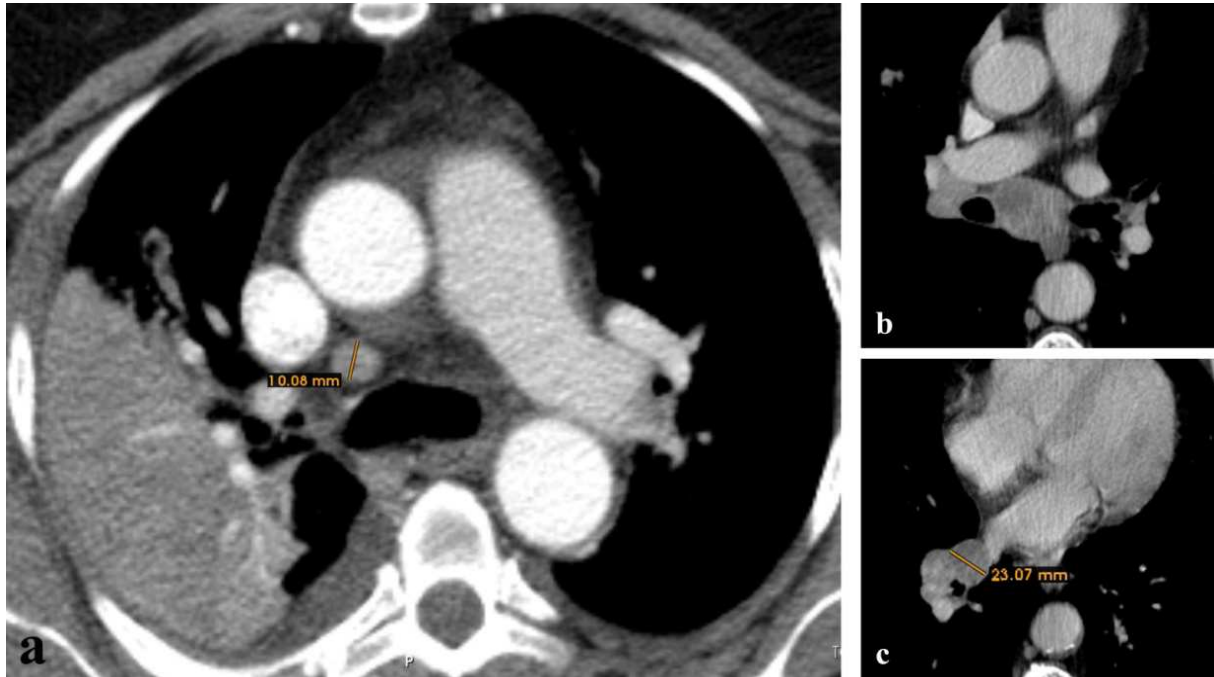


Fig. 33. (a) Ganglio patológico retrocava-pretraqueal. (b) Subcarinal. (c) Hiliar derecho.

3.4.11.- Derrame pericárdico (Fig. 34).

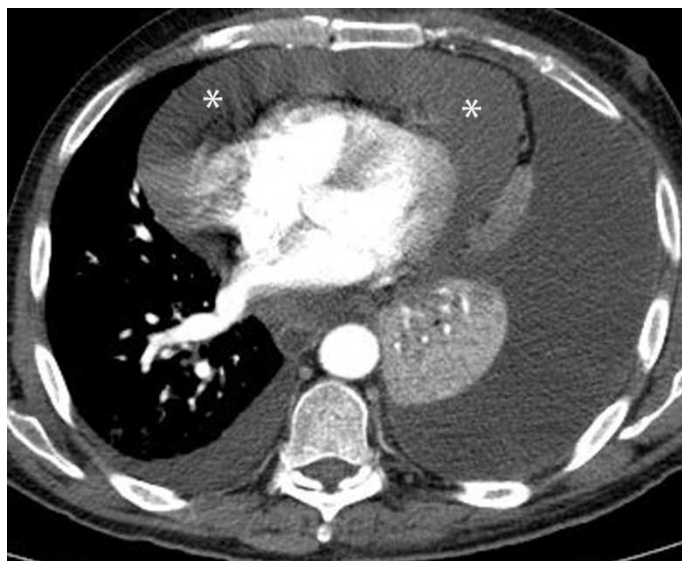


Fig. 34. Derrame pericárdico (asteriscos) y moderada cantidad de derrame pleural.

3.4.12.- Cardiomegalia (Fig. 35). Se utilizó el índice cardiotorácico realizado en imágenes axiales, como la relación entre el mayor diámetro transverso cardíaco (de exterior a exterior del miocardio) y el mayor diámetro transverso torácico (del interior al interior de la pared torácica). Se consideró que existía cardiomegalia cuando esta relación fuese superior a 0,5 (Gollub et al, 2012).

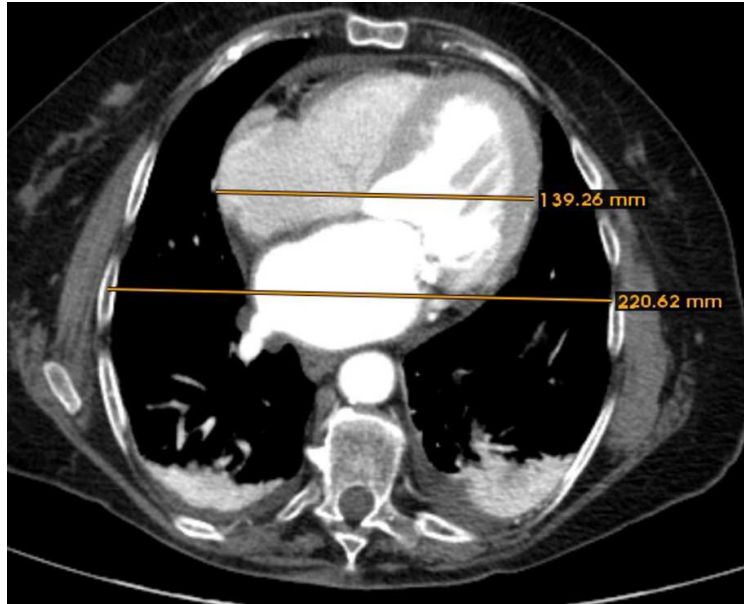


Fig. 35. Cardiomegalia. Índice cardiotorácico $22:14 = 1,57 (>0,5)$.

3.4.13.- Hepatomegalia (Fig. 36), definida como un diámetro antero-posterior del lóbulo hepático izquierdo > 5 cm. (Niederau et al, 1983).

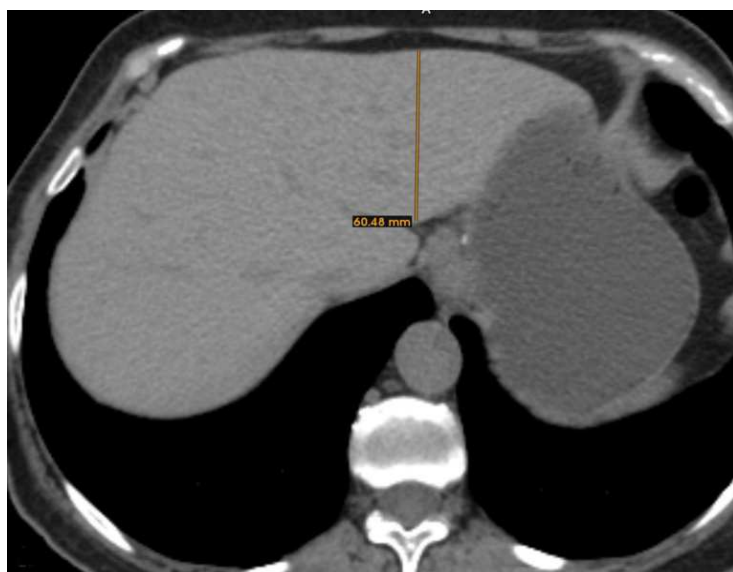


Fig. 36. Corte axial a nivel del lóbulo hepático izquierdo. Mide 6 cm (>5).

3.4.14.- Dilatación de la vena cava inferior (diámetro superior a 1,7 cm) medida inmediatamente por encima de la entrada de las venas suprahepáticas, según las recomendaciones de Sociedad Americana de Ecocardiografía (Fig. 37).

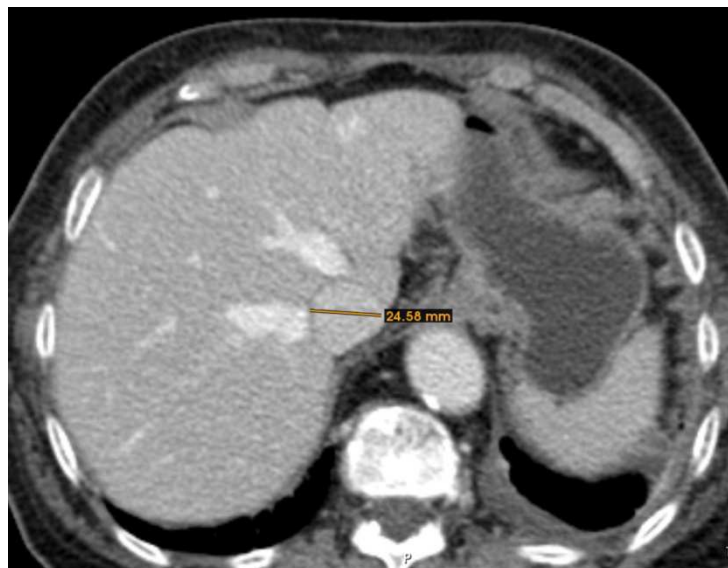


Fig. 37. Diámetro de la vena cava inferior de 2,5 cm (normal < 1,7cm).

3.4.15.- Masas abdominales visualizadas en los cortes del abdomen superior de la TC de tórax (Fig. 38).

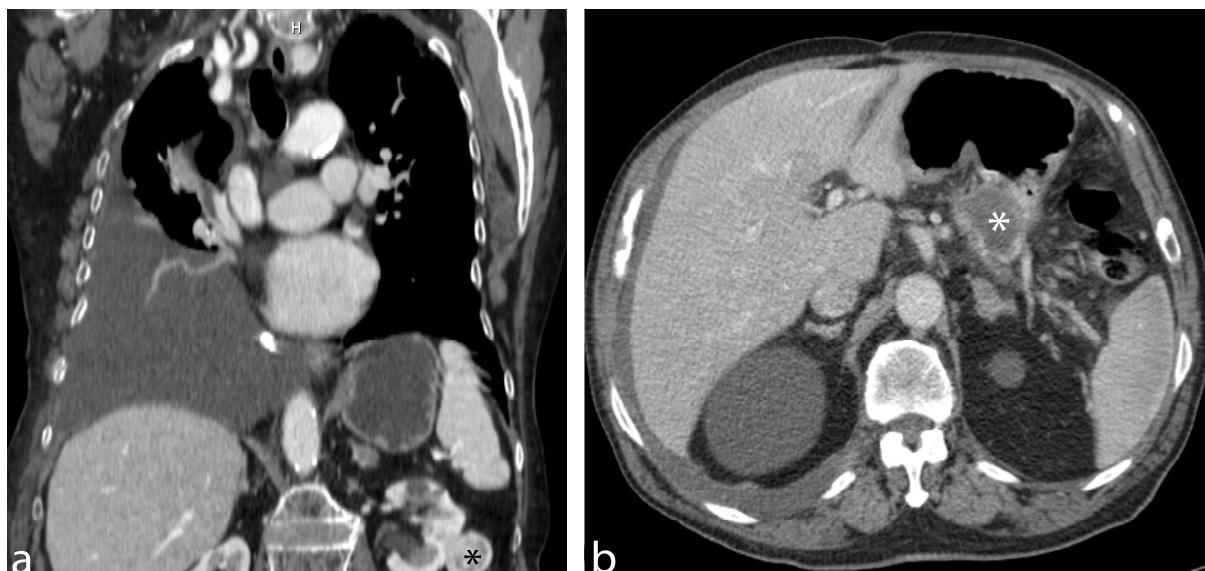


Fig. 38. (a) Masa renal izquierda y (b) en cuerpo pancreático (asteriscos).

3.4.16- Metástasis hepáticas (Fig. 39).



Fig. 39. Metástasis hepática (asterisco) y derrame pleural izquierdo con engrosamientos difusos.

La interpretación de todas las imágenes se realizó en todos los casos sin conocer el diagnóstico final, por parte de un radiólogo experimentado en imagen de tórax. Para la lectura de la TC en la cohorte de validación, se añadió un radiólogo general. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

En los bilaterales, se consignaron las anomalías pleurales del lado de la toracocentesis diagnóstica o biopsia.

3.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas y cuantitativas se expresan como números absolutos (porcentajes) y medianas (percentiles 25 y 75 %) respectivamente. Los estadísticos de chi-cuadrado, exacto de Fisher y la U de Mann-Whitney analizaron las diferencias en las variables radiológicas entre los grupos de DP benigno y maligno.

Las pruebas exacta de Fisher y Kruskal-Wallis evaluaron las diferencias radiológicas entre los distintos grupos etiológicos de DP (insuficiencia cardiaca, paraneumónico o empiema, tuberculosis, maligno u otros) y entre los diferentes orígenes del DP maligno (mama, pulmón, origen desconocido, linfoma, ovario, mesotelioma y otros). El mejor punto de corte para el tamaño de las lesiones pleurales se seleccionó mediante una curva de eficacia diagnóstica (ROC), dando preferencia a una alta especificidad. Para elegir las variables que entrarían a formar parte del sistema de puntuación se incluyeron inicialmente aquellas que fueron significativas en el análisis bivalente y posteriormente, se utilizó el análisis de regresión logística por pasos con el método de exclusión secuencial. Los puntos del sistema de puntuación dependieron del exponencial β de cada variable. Las características operativas del sistema de puntuación para diagnosticar DP maligno se calcularon a partir de una tabla de contingencia de 2x2 sobre la población de derivación, y en los dos grupos de validación. El acuerdo entre los dos radiólogos que evaluaron los parámetros del score en los grupos de validación se analizaron mediante el índice de Kappa. La significación estadística se estableció para una $p \leq 0.05$.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 (Chicago, IL, USA).

4.- RESULTADOS

4.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Un total de 343 pacientes consecutivos con DP, 228 benignos y 115 malignos, formaron la cohorte de derivación, cuyas características se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las cohortes de derivación y validación.

Características	Cohorte de derivación (n=343)	Cohorte de validación (n=80)	P
Edad, años	69 (53-80)	71 (55-83)	0,24
Sexo masculino	201 (59)	51 (64)	0,25
<i>Derrame maligno</i>	115 (34)	33 (41)	0,92
<i>PULMÓN</i>	42	11	
<i>ORIGEN DESCONOCIDO</i>	15	5	
<i>MAMA</i>	14	4	
<i>LINFOMA</i>	14	4	
<i>OVARIO</i>	8	3	
<i>MESOTELIOMA</i>	6	1	
<i>MISCELÁNEA</i>	15	5	
<i>Derrame benigno</i>	228 (66)	47 (59)	0,72
<i>PARANEUMÓNICO</i>	103	18	
<i>INSUFICIENCIA CARDIACA</i>	55	13	
<i>TUBERCULOSIS</i>	22	5	
<i>ENF. PERICÁRDICAS</i>	9	4	
<i>EMBOLIA PULMONAR</i>	9	2	
<i>MISCELÁNEA</i>	30	5	

Datos expresados como número (porcentaje) o mediana (cuartiles) según corresponda.

La edad media de los pacientes fue de 69 (53-80) años, el 59 % fueron hombres, y el 34 % tuvieron DPs malignos, que fueron metastásicos en el 94% de los casos. El cáncer de pulmón fue la principal causa de malignidad (36.5%). De los DPs benignos la mayor parte correspondieron a paraneumónicos (45%). La cohorte de validación consistió en 80 pacientes, con una edad media de 71 (55-83) años, de los cuales el 41% tenían un DP maligno, de origen metastásico en el 97%.

El sistema de puntuación generado también se aplicó a una muestra adicional de 42 pacientes, con una edad media de 73 (58-85) años, de los que el 52% eran varones, que presentaban DPs probablemente malignos, sin confirmación histológica. El tumor primario incluyó a 21 casos de cáncer de pulmón, 6 de mama, 2 de linfoma, hipernefroma, melanoma, páncreas, colon y gástrico, y uno de sarcoma, adenocarcinoma de origen desconocido y tumor estromal gastrointestinal.

4.2.- DATOS OBTENIDOS EN LA TC DE LA COHORTE DE DERIVACIÓN.

Mediante un análisis bivariado se evaluaron todos los parámetros radiológicos que aparecen en la Tabla 2. La mayor parte de ellos resultaron ser significativamente diferentes entre DPs benignos y malignos, con la excepción de la bilateralidad del DP, el engrosamiento pleural circunferencial, la captación de CIV, la calcificación pleural (que solo estuvo presente en un paciente), los valores de atenuación del líquido pleural en UH y la hepatomegalia.

Tabla 2. Hallazgos de la TC en la cohorte de derivación

Características de la TC torácica	Derrames benignos (n=228)	Derrames malignos (n=115)	P
Nódulos pleurales	3 (1,3)	44 (38)	<0,01
Nódulos pleurales ≥ 1 cm	0 (0)	40 (35)	<0,01
Masa pleural	0 (0)	11 (9,5)	<0,01
Engrosamiento pleural focal	2 (0,9)	23 (20)	<0,01
Engrosamiento pleural focal ≥ 1 cm	0 (0)	14 (12)	<0,01
Engrosamiento pleural difuso	11 (5)	15 (13)	<0,01
Engrosamiento pleural difuso ≥ 1 cm	1 (0,4)	13 (11)	<0,01
Engrosamiento pleural focal o difuso ≥ 1 cm	1 (0,4)	24 (21)	<0,01
Engrosamiento pleural circunferencial (Ring)	7 (3)	5 (4)	0,54
Nódulos pleurales o engrosamiento ≥ 1 cm	1 (0,4)	49 (43)	<0,01
Afectación de pleura mediastínica	10 (4)	36 (31)	<0,01
Derrame pleural bilateral	68 (30)	24 (21)	0,08
Captación pleural de contraste	119 (52)	50 (43)	0,14
Signo del Split pleural	10 (4)	4 (3)	0,71
Incremento de atenuación de la grasa extrapleural	9 (4)	16 (14)	<0,01
Calcificaciones pleurales	1 (0,4)	0 (0)	0,47
Valor de atenuación del líquido pleural UH	4 (-3 a 9,5)	5 (1 a 10)	0,23
Loculaciones pleurales	129 (57)	40 (35)	<0,01
Tamaño del derrame pleural, mL ^a	400 (200-988)	800 (350-1800)	<0,01
Adenopatías torácicas > 1 cm	56 (25)	57 (50)	<0,01
Masa pulmonar	4 (2)	32 (28)	<0,01
Nódulo pulmonar	13 (6)	34 (30)	<0,01
Nódulo pulmonar de 1-3 cm	11 (5)	24 (21)	<0,01
Atelectasia obstructiva	4 (2)	43 (37)	<0,01
Derrame pericárdico	28 (12)	2 (2)	<0,01
Cardiomegalia	41 (18)	4 (3)	<0,01
Metástasis hepáticas.	2 (0,9)	21 (18)	<0,01
Masa abdominal (hasta glándula suprarrenal) ^b	2 (0,9)	17 (15)	<0,01
Hepatomegalia	10 (4)	2 (2)	0,19
Vena cava inferior $>1,7$ cm	205 (90)	68 (59)	<0,01

Datos expresados como número (porcentaje) o mediana (cuartiles) según sea apropiado.

^a Volumen de derrame pleural calculado según Mergo PJ et al.

^b Las masas abdominales se localizaron en: peritoneo (7), glándulas suprarrenales (4), páncreas (2), riñón (2), ganglios linfáticos (2), bazo (1) y estómago (1).

Las características radiológicas diferenciales más significativas para identificar DPs malignos fueron los engrosamientos y los nódulos pleurales ≥ 1 cm.

Los nódulos pleurales malignos se localizaron preferentemente en las pleuras parietal (21,7%), visceral (20,9%), mediastínica (19,1%), diafragmática (15,7%), o una combinación de las anteriores (54%). Del 46% de los DPs malignos que tenían nódulos en sólo una superficie pleural, la mayoría (12 de 20, 60%) se localizaron en la pleura visceral. Solo tres pacientes con DPs benignos presentaron nódulos, dos inferiores a 1 cm. y uno ≥ 1 cm; dos pacientes padecían una tuberculosis pleural y otro una sarcoidosis. Además, dos de estos tres pacientes (una tuberculosis y una sarcoidosis), también mostraban un engrosamiento pleural focal < 1 cm. El engrosamiento pleural difuso estuvo presente en 11 DPs paraneumónicos/empiemas; en 7 fue circunferencial, y en uno > 1 cm.

La presencia de cualquier lesión pleural ≥ 1 cm, ya sea nódulo, masa o engrosamiento, tuvo una sensibilidad del 43% (IC 95%, 34%-52%), especificidad del 99,6% (IC 95%, 98%-100%), razón de probabilidad positiva de 97,2 (IC 95%, 13,6-694,6), y razón de probabilidad negativa de 0,58 (IC 95%, 0,49-0,68) para identificar un DP maligno.

Se realizó un análisis de los hallazgos encontrados en la TC torácica según la causa de DP benigno (insuficiencia cardíaca, neumonía, tuberculosis u otros) como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Hallazgos de la TC en los DP's benignos.

Características de la TC torácica	IC N=55	DPP o empiema N=103	TB N=22	Otros N=48	P
Engrosamiento pleural difuso	0	11 (11)*	0	0	<0,01
Engrosamiento pleural difuso \geq 1cm	0	1(1)	0	0	0,75
Derrame pleural bilateral	41 (75)*	15 (15)	3 (14)	9 (19)	<0,01
Captación pleural de contraste	10 (18)	76 (74)*	22 (100)*	11 (23)	<0,01
"Split" pleural	0	7 (7)	2 (9)	1 (2)	0,129
Incremento de atenuación de la grasa extrapleural	0	5 (5)	3 (14)*	1 (2)	0,031
Densidad del líquido pleural, UH	-3 (-7 a 2)*	6 (2 a 13)	8 (4 a 12)	1 (-4 a 7)	<0,01
Loculaciones	16 (29)	78 (76)*	13 (59)	22 (46)	<0,01
Tamaño del derrame pleural, mL	600 (400-1000)*	300 (200-700)	500 (100-1200)	500 (200-1000)	<0,01
Adenopatías	8 (15)*	36 (35)	9 (41)	3 (6)*	<0,01
Derrame pericárdico	11 (20)*	6 (6)	2 (9)	9 (19)C	0,02
Cardiomegalia	30 (55)*	6 (6)	0	5 (10)	<0,01
Hepatomegalia	4 (7)	2 (2)	3 (14)*	1 (2)	0,04
Patrón alveolar	27 (49)*	12 (12)	1 (5)	10 (21)	<0,01
Condensación	8 (15)	82 (80)*	6 (27)	19 (40)	<0,01
Vena cava inferior $>1,7$ cm	55 (100)*	85 (83)	19 (86)	46 (96)*	<0,01

* Diferente significativamente al resto de los grupos.

Las características radiológicas que de forma significativa se relacionaron con la insuficiencia cardíaca fueron: DP bilateral (75% vs 19%, $p<0,01$), derrame pericárdico (20% vs 10%, $p=0,04$), cardiomegalia (55% vs 6%, $p<0,01$), patrón alveolar (49% vs 13%, $p<0,01$) y dilatación de vena cava inferior (100% vs 87%, $p<0,01$). Además, la densidad del líquido pleural con una mediana de -3 (-7 a 2) UH fue inferior al resto de grupos (5 (-1 a 11) UH). Por otra parte, la presencia de adenopatías fue menos frecuente en este grupo de pacientes (15% vs 28%, $p=0,05$).

Los pacientes con DP paraneumónico o empiema presentaron con más frecuencia engrosamientos pleurales difusos (11% vs 0%). Sin embargo, solo uno de estos engrosamientos fue > 1 cm de diámetro transversal. También presentaron con frecuencia captación del contraste endovenoso (74% vs 25%, $p<0,01$), DP loculado (76% vs 29%, $p<0,01$) o condensación pulmonar (80 vs 19%, $p<0,01$).

Entre los 22 pacientes con tuberculosis pleural fue frecuente el hallazgo de captación pleural del contraste endovenoso (100% vs 54%, $p<0,01$), hepatomegalia (14% vs 4%, $p=0,05$) y aumento de atenuación de la grasa extrapleural (14% vs 3%, $p=0,03$).

Si se comparan de forma conjunta los DPs de causa infecciosa (paraneumónicos, empiemas y tuberculosis) con el resto de causas benignas, los primeros se asociaron a una mayor captación pleural de contraste endovenoso (78% vs 20%, $p<0,01$), presencia de loculación pleural (73% vs 37%, $p<0,01$) y split pleural (7% vs 1%, $p=0,02$).

Se encontró una masa abdominal en dos pacientes con DP secundario a insuficiencia cardíaca, que correspondió a un implante peritoneal en una paciente con una neoplasia de ovario y a un mazacote adenopático en un paciente con un síndrome linfoproliferativo. En ambos casos, se descartó la presencia de neoplasia en la cavidad pleural y el DP desapareció con tratamiento diurético.

Las características radiológicas de los DP's malignos dependiendo del tipo de tumor primario se desglosan en la Tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos en la TC según el tipo de tumor primaria.

Características de la TC torácica	Pulmón n=42	Origen desconocido n=15	Mama n=14	Linfoma n=14	Ovario n=8	Mesotelioma n=6	Otros n=16	P (Fisher)
Nódulo pleural	19 (45)	5 (33)	7 (50)	3 (21)	1 (13)	4 (67)	5 (31)	0,20
Nódulo pleural ≥ 1cm	16 (38)	4 (27)	7 (50)	3 (21)	1 (13)	4 (67)	5 (31)	0,23
Masa pleural	2 (5)	2 (13)	1 (7)	3 (21)	0	3 (50)*	0	0,02
Engrosamiento pleural focal	10 (24)	4 (27)	3 (21)	2 (14)	0	1 (17)	3 (19)	0,84
Engrosamiento pleural focal ≥ 1cm	6 (42)	1 (7)	1 (7)	2 (14)	0	1 (17)	3 (19)	0,87
Engrosamiento pleural difuso	2 (5)	1 (7)	1 (7)	5 (36)*	0	5 (83)*	1 (6)	<0,01
Engrosamiento pleural difuso ≥ 1cm	1 (2)	1 (7)	1 (7)	5 (36)*	0	4 (67)*	1 (6)	<0,01
Lesión pleural ≥ 1cm	18 (43)	5 (33)	7 (50)	7 (50)	1 (13)	4 (67)	7 (44)	0,69
Engrosamiento circunferencial	0	1 (7)	0	1 (7)	0	2 (33)*	1 (6)	0,02
Afectación pleural mediastínica	13 (31)	5 (33)	4 (29)	5 (36)	0	5 (83)	4 (25)	0,08
Incremento de atenuación grasa extrapleural	1 (2)	4 (27)	1 (7)	5 (36)*	0	3 (50)*	2 (13)	<0,01
Loculación pleural	15 (36)	7 (47)	4 (29)	2 (14)	1 (13)	4 (67)	7 (44)	0,20
Adenopatías >1cm	26 (62)	8 (53)	4 (29)	9 (64)	0*	3 (50)	7 (42)	0,02
Masa pulmonar	28 (67)*	0	1 (7)	0	0	0	3 (19)	<0,01
Nódulo pulmonar	19 (45)	2 (13)	5 (36)	2 (14)	0	1 (17)	5 (31)	0,33
Nódulo pulmonar 1-3 cm	12 (29)	1 (7)	4 (29)	2 (14)	0	1 (17)	4 (25)	0,19
Atelectasia obstructiva	29 (69)*	2 (13)	1 (7)	1 (7)	0	2 (33)	8 (50)*	<0,01
Metástasis hepáticas	7 (17)	1 (7)	7 (50)	1 (7)	0	1 (17)	4 (25)	0,16
Masa abdominal (TC torácica hasta suprarrenales)	4 (10)	1 (7)	1 (7)	3 (21)	5 (63)*	0	3 (19)	0,02

* Diferente significativamente al resto de los grupos.

Destacan las diferencias entre el mesotelioma y las metástasis pleurales. El mesotelioma con más frecuencia presentó una masa pleural (50% vs 7%, $p<0,01$), engrosamientos pleurales difusos (83% vs 9%, $p<0,01$), engrosamientos pleurales difusos $\geq 1\text{cm}$ (67% vs 8%, $p<0,01$), afectación mediastínica circunferencial (33% vs 3%, $p=0,01$), afectación pleural mediastínica (83% vs 28%, $p=0,01$) y aumento de atenuación de la grasa extrapleural (50% vs 12%, $p=0,01$).

Como es lógico, el DP maligno secundario a cáncer de pulmón, presentó mayoritariamente una masa pulmonar (67% vs 5%, $p<0,01$) y atelectasia obstructiva (69% vs 19%, $p<0,01$). Asimismo, en el DP secundario a cáncer de ovario apareció con mayor frecuencia una masa abdominal en la TC torácica (considerada hasta glándulas suprarrenales), (63% vs 11%, $p<0,01$). También destaca la baja frecuencia de lesiones pleurales en las pacientes con DP secundario a neoplasia de ovario (13% vs 45%), aunque esta diferencia no resultó significativa, probablemente por el escaso tamaño muestral.

En el subgrupo de pacientes con DP secundario a cáncer de pulmón también se encontraron algunas diferencias, según el tipo histológico de tumor. Los 29 pacientes con adenocarcinomas presentaron con menor frecuencia nódulos pleurales $\geq 1\text{cm}$ (27% vs 57% entre los 7 pacientes con carcinoma escamoso y los 3 con microcítico, $p=0,02$); y menor afectación mediastínica (17% vs 57% y 100%, respectivamente, $p=0,04$). El resto de hallazgos de la TC (engrosamientos focales, loculación pleural, presencia de adenopatías, masa o nódulos pulmonares, atelectasia obstructiva o metástasis hepáticas) fueron similares en los tres grupos (adenocarcinoma, escamoso o microcítico).

4.3.- GENERACIÓN DEL SISTEMA DE PUNTUACIÓN

Todos los hallazgos radiológicos que mostraron una significación estadística en el análisis bivariado, se procesaron utilizando un modelo de regresión logística multivariable. El modelo seleccionó 9 datos de la TC como predictivos de malignidad (cualquier lesión pleural ≥ 1 cm, metástasis hepáticas, masa abdominal, masa o nódulo pulmonar ≥ 1 cm, atelectasia obstructiva, volumen de líquido pleural, loculación pleural, derrame pericardico y cardiomegalia). Sin embargo, dos de ellos, la atelectasia obstructiva y el volumen de líquido pleural fueron excluidos; el primero por no ser fácilmente reconocible y el segundo por su dificultad de medición por un clínico o radiólogo poco experimentado. Los restantes 7 parámetros ayudaron a establecer el sistema de puntuación que se expone en la Tabla 5. La *odds ratio* de cada variable determinó su peso en el sistema de puntuación, cuyo rango osciló entre 0 y 20.

Tabla 5. Sistema de puntuación para predecir DP maligno.

Parámetros	OR (IC del 95%)	Puntuación
Cualquier lesión pleural ≥ 1 cm*	250 (24-2650)	5
Metástasis hepáticas	30,7 (6-156)	3
Masa abdominal	15,3 (4-65)	3
Masa o nódulo pulmonar ≥ 1 cm	12,2 (5-29)	3
Ausencia de loculaciones pleurales	4,3 (2-9)	2
Ausencia de derrame pericárdico	23,4 (1-626)	2
Ausencia de cardiomegalia	9,3 (2-48)	2

* Nódulo, masa o engrosamiento.

La Fig. 40 muestra la curva de eficacia diagnóstica del sistema de puntuación en la población de derivación. El AUC fue de 0,908 (IC 95% 0,873-0,942).

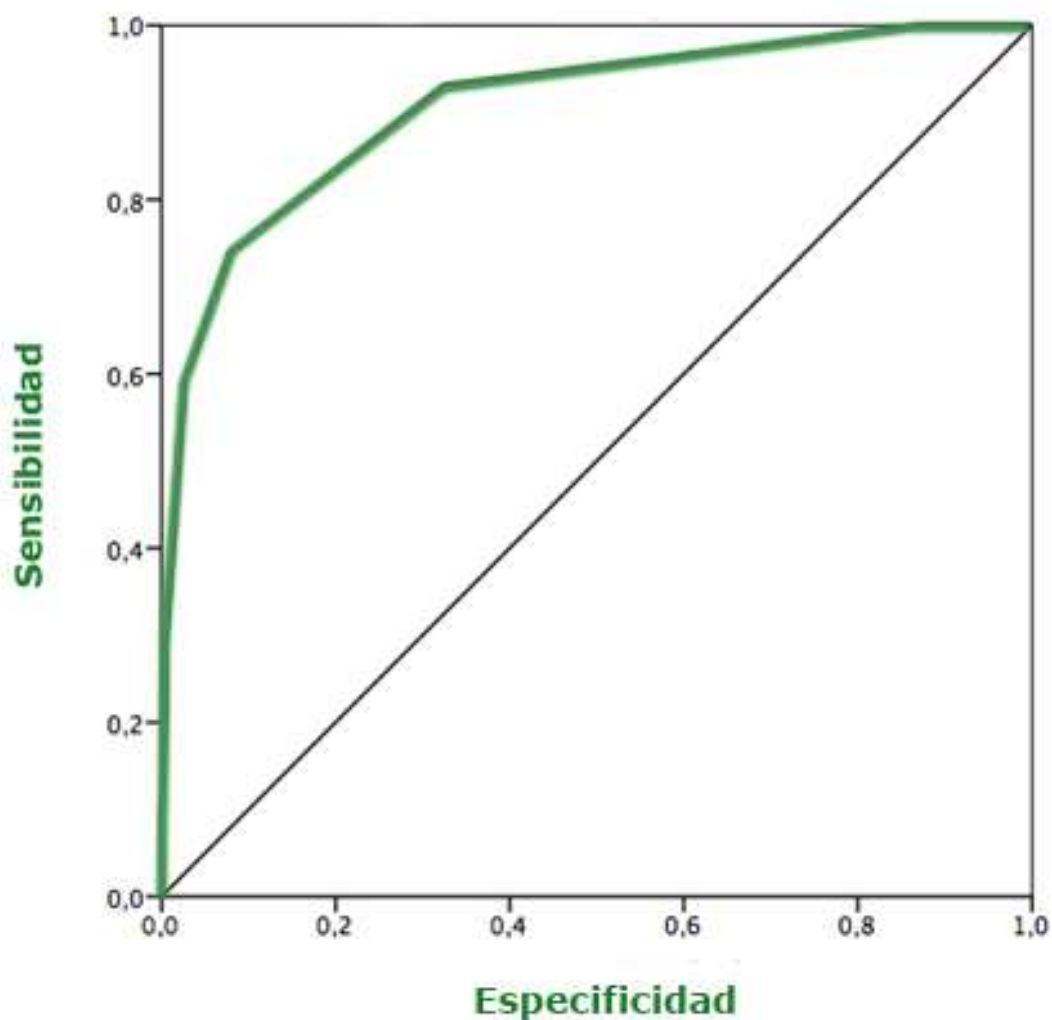


Fig. 40. Curva de eficacia diagnóstica del sistema de validación.

La Tabla 6 muestra las características operativas del sistema de puntuación en la población de derivación:

Tabla 6. Características operativas de diferentes puntuaciones en la población de derivación.

Puntuación	Sensibilidad, % (IC del 95%)	Especificidad, % (IC del 95%)	Razón de probabilidad + (IC 95%)	Razón de probabilidad - (IC 95%)
≥ 5 o 6	93 (87-96)	68 (61-73)	2,9 (2,4-3,5)	0,1 (0,05-0,2)
≥ 7	74 (65-81)	92 (88-95)	9,4 (5,9-14,8)	0,28 (0,21-0,39)
≥ 8 o 9	59 (50-68)	97 (94-99)	22,5 (10,1-50,2)	0,42 (0,34-0,52)
≥ 10	29 (21-38)	100 (98-100)	65,4 (9,1-472,3)	0,72 (0,64-0,8)

Se observa que a medida que el punto de corte se incrementa, la especificidad aumenta, mientras que la sensibilidad desciende. En el mejor punto de corte, el de 7 puntos, el sistema de puntuación mostró un 74% de sensibilidad (IC del 95%, 65%-81%), 92% de especificidad (IC del 95%, 88% -95%), una razón de probabilidad positiva de 9,4 (IC del 95%, 5,9-14,8), una razón de probabilidad negativa de 0,28 (IC del 95%, 0,21-0,39), y un área bajo de curva de 0,908 (IC del 95%, 0,873-0,942) para discriminar DPs malignos de benignos. Si solo hubiéramos considerado los pacientes con exudados pleurales y una primera citología negativa, que es el contexto clínico en el que se suele solicitar una TC, una puntuación superior o igual a 7 habría tenido una sensibilidad del 74% (IC del 95%, 55%-87%), una especificidad de 91% (IC del 95%, 85%-95%), una razón de probabilidad positiva de 8,44 (IC del 95%, 4,5-16) y una razón de probabilidad negativa de 0,28 (IC del 95%, 0,15-0,54) para identificar malignidad.

La puntuación media en pacientes con insuficiencia cardiaca, DP paraneumónico, tuberculoso y malignos fue 4(2-6), 4(4-6), 6(4-7) y 9(6-1) como muestra la Fig. 41.

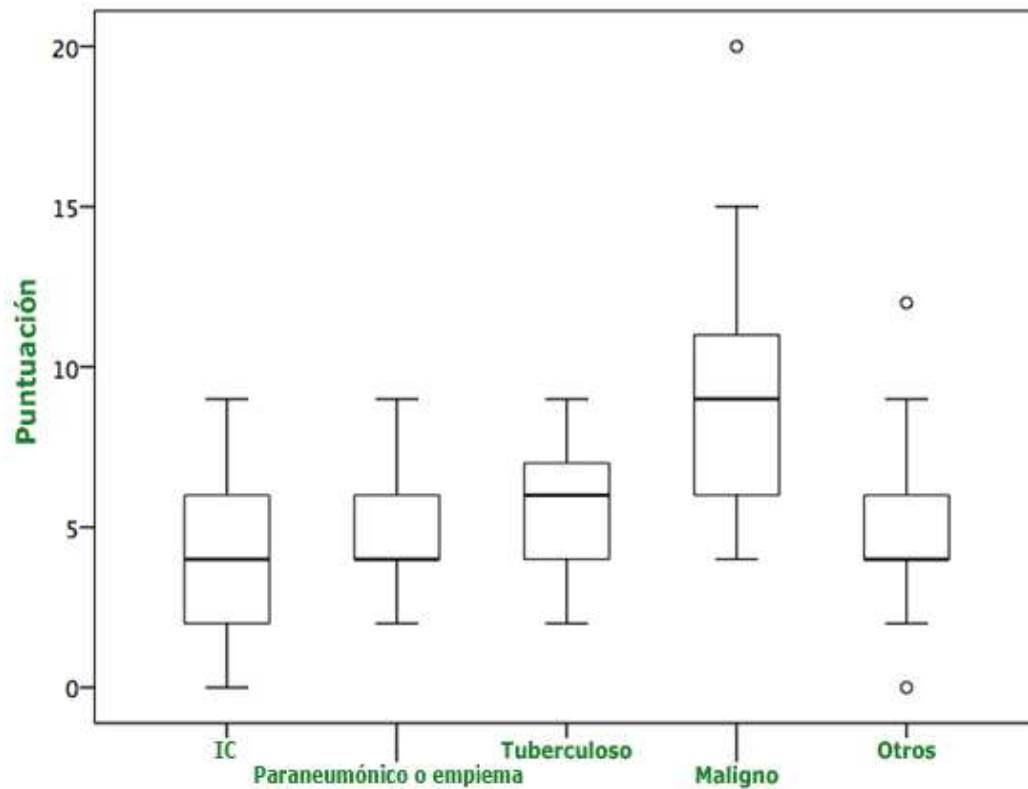


Fig. 41. Mediana de puntuación en diferentes derrames del grupo de derivación.

4.4.- VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE PUNTUACIÓN

Las características operativas de una puntuación ≥ 7 en la cohorte de validación (33 malignos y 47 benignos) fueron: sensibilidad 88% (IC del 95%, 73% -95%), especificidad 94% (IC del 95%, 83% -98%), razón de probabilidad positiva 13,8 (IC del 95%, 4,6-41,5), razón de probabilidad negativa 0,13 (IC del 95%, 0,05-0,33) y de 0,919 (IC del 95%, 0,849-0,990).

El modelo predictivo se evaluó también en 42 pacientes con un DP probablemente maligno pero con citología considerada como falsamente negativa. Diez de ellos (24%) mostraron lesiones pleurales ≥ 1 cm, 22 (52%) masas o nódulos pulmonares ≥ 1 cm, ocho (19%) masas abdominales, y seis (14%) metástasis hepáticas, mientras que la ausencia de loculaciones pleurales, derrame pericárdico, y cardiomegalia se observó en 24 (57%), 40 (95%), y 36 (86%) pacientes, respectivamente. Globalmente, 29 (69%) pacientes tuvieron una puntuación ≥ 7 , lo cual no difiere significativamente de los DPs malignos confirmados en la cohorte de derivación (74%, $p = 0,54$).

Como se observa en la Tabla 7, para la mayoría de los parámetros que componen el sistema de puntuación, el acuerdo entre observadores fue sustancial ($\kappa > 0,6$), excepto en el caso de la loculación pleural y la cardiomegalia.

Tabla 7. Acuerdo inter-observador de las variables radiológicas incluidas en la cohorte de derivación.

Hallazgos en la TC torácica	Coefficiente kappa (IC del 95%)
Cualquier lesión pleural ≥ 1 cm*	0,81 (0,67-0,95)
Metástasis hepáticas	0,94 (0,84-1)
Masa abdominal	0,88 (0,73-1)
Masa o nódulo pulmonar ≥ 1 cm	0,86 (0,74-0,97)
Ausencia de loculaciones pleurales	0,55 (0,37-0,73)
Ausencia de derrame pericárdico	0,84 (0,63-1)
Ausencia de cardiomegalia	0,65 (0,48-0,83)

* Nódulo, masa o engrosamiento.

5.- DISCUSIÓN

Las enfermedades de la pleura son a menudo complejas, difíciles de diagnosticar y problemáticas en su manejo. Aunque la radiografía de tórax se utiliza siempre en la evaluación inicial de los pacientes con signos o síntomas de afectación pleural, los hallazgos radiológicos frecuentemente no ayudan a diferenciar procesos benignos de malignos, ni a veces patología pleural de parenquimatosa (Evans AL, 2004; O'Donovan & Eng, 1994).

Un número considerable de DPs son de causa maligna. El DP maligno se produce por varios mecanismos: invasión tumoral de la pleura desde estructuras contiguas (diafragma, pulmón, mediastino, mama); obstrucción del drenaje linfático causada por afectación tumoral de los linfáticos mediastínicos, pulmonares o de la pared torácica; diseminación hematógena; o invasión de la arteria pulmonar con embolización tumoral microscópica de la pleura visceral y siembra posterior de la parietal (O'Donovan & Eng, 1994; Porcel & Rodriguez-Panadero, 2009). El DP resultante es casi siempre un exudado.

En este estudio se confirma que la TC torácica ofrece datos morfológicos que pueden identificar la naturaleza maligna de un DP. Se ha desarrollado y validado un sistema de puntuación para establecer el diagnóstico diferencial de DPs malignos y benignos mediante la TC.

Partiendo de un máximo de 20 puntos, una puntuación ≥ 7 nos llevaría a considerar fuertemente la posibilidad de un proceso maligno, mientras que una puntuación ≤ 5 reduciría drásticamente esta posibilidad. El sistema de puntuación propuesto es simple, fácilmente aplicable, con una alta fiabilidad entre observadores, y preciso como refleja un AUC de 0,919.

Es de destacar que las propiedades discriminativas de este sistema de puntuación basado en los hallazgos de la TC se mantuvieron sin cambios en el subgrupo de pacientes sin un diagnóstico después de una toracocentesis inicial (esto es, exudados pleurales con una primera citología negativa), que es el contexto clínico más común para solicitar una TC torácica.

Aunque los hallazgos de la TC en los DPs malignos (Feragalli et al, 2003; O'Donovan, 1994; Sureka B, 2013), paraneumónicos/empiemas (Heffner et al, 2010; Kearney et al, 2000a; Waite et al, 1990) o tuberculosis (Kim et al, 2014; Ko et al, 2014; Yilmaz et al, 1998) se han descrito de forma individual, pocos estudios han analizado la utilidad de la TC para el diagnóstico diferencial entre causas benignas y malignas. Desafortunadamente, la mayoría son retrospectivos (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Yilmaz et al, 2005), no incluyen un análisis multivariado para seleccionar los hallazgos discriminativos más relevantes (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Traill et al, 2001; Yilmaz et al, 2005) y, lo más importante, no han validado sus hallazgos en una población independiente (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Traill et al, 2001; Yilmaz et al, 2005).

Algunos hallazgos de la TC como **la nodularidad de la pleura** (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Traill et al, 2001; Yilmaz et al, 2005), **el engrosamiento pleural $\geq 1\text{cm}$** . (Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Yilmaz et al, 2005), **el engrosamiento pleural circunferencial (*Ring*)** (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Traill et al, 2001; Yilmaz et al, 2005) o **la afectación de la pleura mediastínica** (Arenas-Jimenez et al, 2000; Hierholzer et al, 2000; Kim et al, 2014; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Yilmaz et al, 2005) ya han sido descritos como altamente sugestivos de DP maligno. En la Tabla 8 se detallan los diferentes rangos de sensibilidad y especificidad para estos hallazgos de la TC junto al tamaño muestral.

Tabla 8. Rangos de sensibilidad y especificidad de los hallazgos de la TC para identificar derrames malignos

Hallazgos de la TC	Sensibilidad(rango)	Especificidad(rango)	Número de pacientes evaluados
Nódulos pleurales	39% (18% -53%)	95% (87% -100%)	457
Engrosamiento pleural ≥ 1cm.	34% (7% -47%)	87% (64% -98%)	305
Engrosamiento pleural circunferencial (Ring)	32% (7% -54%)	88,5% (63% -100%)	457
Afectación pleura mediastínica	46,5% (14% -74%)	84% (68% -97%)	430

Las características operativas de los nódulos y engrosamientos pleurales de nuestra serie son similares a las de estos trabajos previos. Sin embargo, encontramos una menor proporción de engrosamientos pleurales circunferenciales (4% en los DPs malignos), probablemente debido al escaso número de mesoteliomas incluidos.

Por otra parte, algunos datos clásicos sugestivos de malignidad como la afectación de la pleura mediastínica (en nuestra serie se observó en el 31% de DPs malignos) perdió significación como predictor de malignidad, posiblemente debido a la fuerte influencia de los nódulos y del engrosamiento pleural en el modelo de regresión logística. De hecho, estos hallazgos rara vez se encuentran en DPs benignos, como tuberculosis o DPs paraneumónicos. Los nódulos o engrosamientos pleurales, también son útiles para guiar una biopsia pleural en los casos en que el análisis del líquido pleural no es diagnóstico (Rahman &

Gleeson, 2008). En este sentido, según nuestros datos presentarían lesiones pleurales fácilmente biopsiables un 43% de pacientes con DP maligno confirmado y un 24 % de DPs malignos con citología falsamente negativa. El sistema de puntuación generado en nuestro estudio fue superior a cualquier parámetro individual de la TC torácica. El punto de corte diagnóstico de 7 puntos fue superado por tres cuartas partes de los pacientes con DP maligno, independientemente del resultado de la citología de líquido pleural.

Este estudio tiene limitaciones. La aplicabilidad del sistema de puntuación de la TC puede depender de la prevalencia de las diferentes causas de DP en la población en cuestión. Nuestras cohortes de derivación y de validación reflejan con precisión la proporción relativa de causas del DP en nuestro país. Por ejemplo, en una serie reciente de nuestro hospital (Porcel et al, 2014) que incluyó 3077 DPs, 840 (27%) fueron malignos y 2237 (73%) benignos; en nuestra cohorte de derivación, estos porcentajes fueron del 34% y 66%, respectivamente. La pequeña diferencia se explica porque la necesidad de disponer de una TC como criterio de inclusión adicional en el estudio hizo más probable la presencia de etiologías malignas. El cáncer de pulmón y el mesotelioma representaron en la serie epidemiológica aludida el 37% y 3% respectivamente de 840 DPs malignos, mientras que la tuberculosis fue la causa de un 9% del total de DPs benignos. En nuestra cohorte de derivación, estos porcentajes fueron 36,5%, 5,2% y 9,6%, respectivamente. Sin embargo, en otras áreas geográficas, la incidencia de mesotelioma o tuberculosis puede cambiar sustancialmente y con ello la exactitud del sistema de puntuación. De este modo, en países en desarrollo, existe una mayor proporción de tuberculosis (Dhanaraj et al, 2015), mientras que en otras zonas geográficas la prevalencia de mesoteliomas es elevada (Elkiran et al, 2012). En la mayoría de estudios previos sobre TC torácica en sujetos con DP, existe una sobre-representación de mesoteliomas (Hierholzer et al, 2000; Leung et al, 1990; Metintas et al, 2002; Traill et al, 2001) y tuberculosis (Kim et al,

2014; Metintas et al, 2002; Yilmaz et al, 2005) en los grupos comparativos.

De este modo, la Tabla 9 muestra el número total de pacientes incluidos en 7 series, que incluyeron 457 pacientes con DP maligno (de los cuales el 35% fueron mesoteliomas) y 470 con DP benigno (50% tuberculosis). En contraposición, en nuestro estudio (cohorte de derivación) el porcentaje de mesoteliomas y tuberculosis fue del 5,2% y 9,6%, respectivamente.

Tabla 9. Total de derrames pleurales en diferentes series de TC.

	Total pacientes	Derrames pleurales malignos	Derrames pleurales benignos
Leung, 1990	74	39 (11)*	35
Hierholzer, 2000	42	27 (8)*	15(5)**
Arenas-Jiménez, 2000	211	98 (2)*	113(8)**
Traill, 2001	32	27 (18)*	8(1)**
Metintas, 2002	215	138 (99)*	77(32)**
Yilmaz, 2005	146	59	87(54)**
Kim,2014	204	69	(135)**
Total	844	457	470
Serie actual	343	115(6)*	228(22)**

* Número total de mesoteliomas incluidos.

** Número total de tuberculosis incluídas.

Una segunda limitación del estudio se refiere al sesgo en la interpretación que puede tener el radiólogo cuando evalúa las superficies pleurales en aquellos pacientes que tienen características adicionales que sugieren malignidad (p.ej. metástasis hepáticas, masas o nódulos pulmonares). A pesar de que en nuestro estudio no conocían el diagnóstico final del paciente, el resto de hallazgos de la TC pueden inducir un sesgo.

Además, el requisito de disponer de los datos del líquido pleural en todos los pacientes incluidos podría parecer un sesgo de selección. Sin embargo, el análisis del líquido pleural es esencial para poder clasificar definitivamente a los pacientes que se someten a una TC torácica en el grupo de DPs benignos o malignos.

Por último, el sistema de puntuación debe ser visto como una ayuda para la elaboración de un diagnóstico diferencial del DP; lo que no excluye la necesidad de una confirmación cito-histológica de malignidad. El sistema de puntuación de la TC puede considerarse una prueba diagnóstica que estima la probabilidad de malignidad, en combinación con otros hallazgos clínicos. Se requiere una validación prospectiva de este sistema de puntuación en una cohorte independiente y con un mayor número de pacientes.

6.- CONCLUSIONES

6.1. El dato radiológico individual más útil para diagnosticar un DP maligno es el engrosamiento y la nodularidad pleural ≥ 1 cm.

6. 2. Un sistema sencillo de puntuación basado en los hallazgos de la TC torácica, que incluye la evaluación de nódulos o engrosamiento pleural ≥ 1 cm, metástasis hepáticas, masas abdominales, nódulos o masas pulmonares, y ausencia de loculaciones, derrame pericárdico o cardiomegalia, se puede utilizar de forma fiable para el diagnóstico diferencial del DP.

6.3. El sistema de puntuación desarrollado y validado, es un método simple con una escasa variabilidad inter-observador por lo que es aplicable en la práctica clínica por médicos de diversas especialidades clínicas (internistas, neumólogos, oncólogos y radiólogos).

6.4. El sistema de puntuación puede ser de utilidad también en los DPs probablemente malignos, sin confirmación histológica, aunque se requieren series confirmatorias.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- Abramowitz Y, Simanovsky N, Goldstein MS, Hiller N (2009) Pleural effusion: characterization with CT attenuation values and CT appearance. *AJR American journal of roentgenology* **192**: 618-623
- Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ (1994) Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* **192**: 803-808
- Arenas-Jimenez J, Alonso-Charterina S, Sanchez-Paya J, Fernandez-Latorre F, Gil-Sanchez S, Lloret-Llorens M (2000) Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. *Eur Radiol* **10**: 681-690
- Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker DJ (2004) Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* **78**: 1774-1776
- Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, Chabat F, Sheehan RE, Musk AW, Hansell DM (2001) Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology* **220**: 237-243
- Cullu N, Kalemci S, Karakas O, Eser I, Yalcin F, Boyaci FN, Karakas E (2014) Efficacy of CT in diagnosis of transudates and exudates in patients with pleural effusion. *Diagn Interv Radiol* **20**: 116-120
- Dhanaraj B, Papanna MK, Adinarayanan S, Vedachalam C, Sundaram V, Shanmugam S, Sekar G, Menon PA, Wares F, Swaminathan S (2015) Prevalence and risk factors for adult pulmonary tuberculosis in a metropolitan city of South India. *PloS one* **10**: e0124260
- Elkiran ET, Kaplan MA, Sevinc A, Aksoy S, Demirci U, Seker M, Harputluoglu H, Ozdemir NY, Isik F, Ulas A, Inanc M, Arslan UY, Dogu GG, Isikdogan A, Buyukberber S, Anatolian Society of Medical Oncology G (2012) Multicentric study on malignant pleural mesothelioma in Turkey: clinicopathologic and survival characteristics of 282 patients. *Med Oncol* **29**: 3147-3154

- Ellis SM (2006) The WHO manual of diagnostic imaging : radiographic anatomy and interpretation of the chest and the pulmonary system. *Published by the World Health Organization in collaboration with the International Society of Radiology*
- Evans AL GF (2004) Radiology in pleural disease: State of the art, *Respirology* **9**: 300-312
- Feragalli B, Storto ML, Bonomo L (2003) Malignant pleural disease. *Radiol Med* **105**: 266-288; quiz 289-290
- Fysh ET, Shrestha RL, Wood BA, Lee YC (2012) A pleural effusion of multiple causes. *Chest* **141**: 1094-1097
- Gollub MJ, Panu N, Delaney H, Sohn M, Zheng J, Moskowitz CS, Rademaker J, Liu J (2012) Shall we report cardiomegaly at routine computed tomography of the chest? *J Comput Assist Tomogr* **36**: 67-71
- Heffner JE, Klein JS, Hampson C (2010) Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. *Chest* **137**: 467-479
- Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, Stroszczyński C, Schroder RJ, Schoenfeld N, Dorow P, Loddenkemper R, Grassot A (2000) MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* **118**: 604-609
- Im JG, Webb WR, Rosen A, Gamsu G (1989) Costal pleura: appearances at high-resolution CT. *Radiology* **171**: 125-131
- Jeong YJ, Kim S, Kwak SW, Lee NK, Lee JW, Kim KI, Choi KU, Jeon TY (2008) Neoplastic and nonneoplastic conditions of serosal membrane origin: CT findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* **28**: 801-817; discussion 817-808; quiz 912
- Jett J AM Malignant pleural Mesothelioma. *Clinical Respiratory Medicine. Mosby 2^a ed*: 735-742

- Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV (2000a) Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* **55**: 542-547
- Kearney SE, Davies CW, Tattersall DJ, Gleeson FV (2000b) The characteristics and significance of thoracic lymphadenopathy in parapneumonic effusion and empyema. *Br J Radiol* **73**: 583-587
- Kim JS, Shim SS, Kim Y, Ryu YJ, Lee JH (2014) Chest CT findings of pleural tuberculosis: differential diagnosis of pleural tuberculosis and malignant pleural dissemination. *Acta radiologica* **55**: 1063-1068
- Knuuttila A, Kivisaari L, Kivisaari A, Palomaki M, Tervahartiala P, Mattson K (2001) Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta radiologica* **42**: 502-507
- Ko JM, Park HJ, Kim CH (2014) Pulmonary changes of pleural tb: Up-to-date ct imaging. *Chest* **146**: 1604-1611
- Leung AN, Muller NL, Miller RR (1990) CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR American journal of roentgenology* **154**: 487-492
- Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW (1995) Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* **107**: 1598-1603
- Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ (2003) Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* **361**: 1326-1330
- McLoud TC FC (1991) Imaging the pleura: sonography, CT and MRI imaging. *AJR* **156**: 1145-1153

- Mereu M, Nicola E, Filippis F, Feragalli B, Cotroneo A (2011) Pleural and pleural space diseases: a pictorial review. *Poster No C-1950, ECR 2011*
- Mergo PJ, Helmberger T, Didovic J, Cernigliaro J, Ros PR, Staab EV (1999) New formula for quantification of pleural effusions from computed tomography. *J Thorac Imaging* **14**: 122-125
- Metintas M, Ak G, Dundar E, Yildirim H, Ozkan R, Kurt E, Erginel S, Alatas F, Metintas S (2010) Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* **137**: 1362-1368
- Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, Harmanci E, Alatas F, Hillerdal G, Ozkan R, Kaya T (2002) Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* **41**: 1-9
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR (2006) *Clinically oriented anatomy*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Nandalur KR, Hardie AH, Bollampally SR, Parmar JP, Hagspiel KD (2005) Accuracy of computed tomography attenuation values in the characterization of pleural fluid: an ROC study. *Acad Radiol* **12**: 987-991
- Niederer C, Sonnenberg A, Muller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP (1983) Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology* **149**: 537-540
- O'Donovan PB, Eng P (1994) Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. *Cleve Clin J Med* **61**: 127-131; quiz 162
- Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S (2014) Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol* **50**: 161-165

- Porcel JM, Light RW (2013) Pleural effusions. *Dis Mon* **59**: 29-57
- Porcel JM, Madronero AB, Pardina M, Vives M, Esquerda A, Light RW (2007) Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. *Respirology* **12**: 234-239
- Porcel JM, Rodriguez-Panadero F (2009). Malignant effusions. En: Maskell N, Millar A, eds. Oxford Desk Reference: Respiratory Medicine. New York: Oxford University; pp. 342-4.
- Pourjabbar S, Singh S, Sharma A, Padole A, Khawaja RD, Lira D, Kalra MK (2014) What is the minimal radiation dose that can be used for detecting pleural effusion? *AJR American journal of roentgenology* **203**: 118-122
- Rahman NM, Gleeson FV (2008) Image-guided pleural biopsy. *Curr Opin Pulm Med* **14**: 331-336
- Sezer A, Sumbul AT, Abali H, Mertsoylu H, Ozyilkan O (2014) Malignant pleural mesothelioma: a single-center experience in Turkey. *Med Sci Monit* **20**: 825-832
- Sureka B TB, Mittal MK, Mittal A, Sinha M (2013) Radiological review of pleura tumors. *J Radiol Imaging (serial online)* 23:313-320
- Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV (2001) Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol* **56**: 193-196
- Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G (1990) Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology* **175**: 145-150
- Webb RW BW, Major NM (Elsevier, Philadelphia 2006.) Fundamentals of Body CT, 3rd edition.

- Webb WR HC (2011) Thoracic Imaging: Pulmonary and cardiovascular radiology, Second edition. Chapter 26: 618-654
- Wrightson JM, Helm EJ, Rahman NM, Gleeson FV, Davies RJ (2009) Pleural procedures and pleuroscopy. *Respirology* **14**: 796-807
- Yilmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, Yalniz O, Erkmen G (1998) Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* **2**: 164-167
- Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gulay U (2005) CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch Chest Dis* **63**: 17-22
- Yoneyama H, Arahata M, Temaru R, Ishizaka S, Minami S (2010) Evaluation of the risk of intercostal artery laceration during thoracentesis in elderly patients by using 3D-CT angiography. *Intern Med* **49**: 289-292

8.- ANEXO

De esta tesis se ha derivado el siguiente artículo.

Derivation and Validation of a CT Scan Scoring System for Discriminating Malignant From Benign Pleural Effusions

José M. Porcel, MD, FCCP; Marina Pardina, MD; Silvia Bielsa, MD; Antonio González, MD; and Richard W. Light, MD, FCCP

BACKGROUND: Chest CT scanning has become an integral part of the workup for undiagnosed pleural effusions. We aimed to develop a CT scan-based scoring system for differentiating between benign and malignant pleural effusions.

METHODS: A number of chest CT scan abnormalities were compared between 228 patients with benign and 115 with malignant effusions (derivation cohort). A logistic regression analysis was used to identify the independent predictors of malignancy and generate CT scan scores, with more points assigned to those findings associated with higher β -coefficient values. The diagnostic accuracy of the CT scan scoring system was calculated for the derivation cohort and further evaluated in two independent populations ($n = 80$ and 42 , respectively) by two radiologists.

RESULTS: CT scan scores predicting malignancy included any pleural lesion (ie, nodule, mass, or thickening) ≥ 1 cm (5 points); the presence of liver metastases, an abdominal mass, or a lung mass or nodule ≥ 1 cm (3 points each); and the absence of either pleural loculations, pericardial effusions, or cardiomegaly (2 points each). In the first validation cohort, a sum score of ≥ 7 yielded a sensitivity of 88% (95% CI, 73%-95%), specificity of 94% (95% CI, 83%-98%), likelihood ratio positive of 13.8 (95% CI, 4.6-41.5), likelihood ratio negative of 0.13 (95% CI, 0.05-0.33), and area under the receiver operating characteristics curve of 0.919 (95% CI, 0.849-0.990). Moreover, 69% of 42 patients with pathologically unconfirmed malignant effusions from a second independent cohort would have been correctly labeled by the predictive score.

CONCLUSIONS: A simple CT scan-based scoring system can help physicians to separate malignant from benign pleural effusions.

CHEST 2015; 147(2):513-519

Manuscript received January 3, 2014; revision accepted September 3, 2014; originally published Online First September 25, 2014.

ABBREVIATIONS: AUC = area under the receiver operating characteristic curve; HU = Hounsfield units; LR = likelihood ratio; ROC = receiver operating characteristic

AFFILIATIONS: From the Department of Internal Medicine (Drs Porcel and Bielsa) and the Department of Radiology (Drs Pardina and González), Pleural Diseases Unit, Arnau de Vilanova University Hospital, Biomedical Research Institute of Lleida, Lleida, Spain; and the Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care (Dr Light), Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN.

FUNDING/SUPPORT: The authors have reported to CHEST that no funding was received for this study.

CORRESPONDENCE TO: José M. Porcel, MD, FCCP, Department of Internal Medicine, Arnau de Vilanova University Hospital, Avda Alcalde Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain; e-mail: jporcel@yahoo.es

© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians. See online for more details.

DOI: 10.1378/chest.14-0013

Clinicians often encounter patients with pleural effusions that remain undiagnosed after the initial workup, which includes a thoracentesis. One of the main concerns is to rule out malignancy, since it is well known that pleural fluid cytology has a sensitivity of only 60%.¹ Another concern is to avoid subjecting frail patients to unnecessary invasive procedures and selecting just those who may benefit the most from such interventions.

Chest CT scans furnish clues for a potentially underlying pathology in patients with pleural effusions (eg, pulmonary infiltrates, masses or emboli, mediastinal lymphadenopathies, or pericardial involvement). In addition, several CT scan features have been described in previous studies that may aid in the differentiation of

malignant from benign pleural conditions. For example, images may reveal pleural nodularity and thickening, which are considered highly suggestive of a malignant cause.¹ However, the evidence supporting the discriminatory role of CT scanning relies upon just a few series in which the results were not validated in an independent population and often included a large percentage of mesotheliomas, which are more likely to exhibit abnormalities of the pleural surfaces.²⁻⁸

In the present study, in addition to addressing the previous shortcomings we aimed to develop a simple CT scan scoring system, based on easily identifiable radiologic data, to be used by pulmonologists as a tool for separating malignant effusions from benign pleurisy.

Materials and Methods

Patient Selection

From June 2008 to December 2011, all adult patients with pleural effusions who underwent both a diagnostic thoracentesis and a contrast-enhanced chest CT scan at our institution, being determined as necessary by the attending physicians, were enrolled in this prospective study. Obtaining a definite cause of the pleural effusion was required for final inclusion. This population allowed for the generation of a pleural malignant-benign discriminating CT scan score, which was subsequently validated in a different set of patients recruited prospectively during 2012. Two different cohorts were further analyzed. One (ie, validation cohort) was composed of a stratified sample of consecutive patients with confirmed benign and malignant pleural effusions, to closely mirror the derivation cohort with respect to the distribution of causes. The other included patients with highly probable, but unconfirmed, malignant effusions based on the following criteria: demonstration of a primary tumor or clinical evidence of tumor dissemination (eg, liver metastases); exclusion of other potential causes for the effusion; and negative pleural fluid cytologic examination, which was considered to be a false-negative result. In this subgroup of patients, a definitive diagnosis of malignancy through a pleural biopsy was not pursued, because the oncologist did not anticipate a change in treatment strategy in the event of a histopathologic confirmation of the pleural cancer, because of one of the following reasons: (1) the patient had a poor performance status, and, consequently, only palliative care was indicated; or (2) adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy was already being considered as a beneficial treatment. The institutional ethics committee of our hospital (CEIC, University Hospital Arnau de Vilanova, ID 974/2011) approved the study protocol, and the participants signed written informed consent.

Diagnostic Criteria

An effusion was categorized as malignant if malignant cells were detected upon cytologic examination of the pleural fluid or biopsy specimens. Tuberculous pleuritis was diagnosed if Ziehl-Neelsen stains or Lowenstein-Jensen cultures of pleural fluid, sputum, or pleural biopsy specimens were positive or if granulomas were found in the parietal pleural biopsies. TB was considered probable in patients with lymphocytic exudates containing high pleural adenosine deaminase levels (>35 U/L) that cleared in response to antituberculous therapy. A parapneumonic effusion was defined as any effusion associated with bacterial pneumonia, lung abscess, or bronchiectasis, and empyema described the presence of pus within the pleural space. The diagnosis of heart failure was based on history, physical examination, chest radiographs, ECG, echocardiogram (if available), and response to diuretics. Other causes of pleural effusions followed well-established clinical criteria.

All patients with benign conditions were followed up by means of clinical examination and imaging until the complete resolution of the pleural effusion.

CT Scan Examination

All CT imaging studies were performed with a 16-multiple detector CT scanner (Brilliance 16; Koninklijke Philips N.V.), using the following scan parameters: collimation 16×1.5 mm, tube rotation time 0.75 s, pitch 0.938, 120 kV, and section thickness of 3 mm with a 1.5-mm reconstruction interval. Patients were given 120 mL of nonionic contrast material (iobitridol, Xenetic 300; Guerbet Group; or iopromide, Ultravist 300; Bayer AG) at 3 mL/s injected through an IV cannula (Abbocath 20G) with a mechanical automated injector (Med-tron). Images, which were acquired after a 60-s delay from the start of injection, extended from the lung apices to the level of the adrenals and were viewed with a picture archiving and communication system with standard lung (level, -450 Hounsfield units [HU]; width, 1,600 HU) and mediastinal (level, 40 HU; width, 400 HU) windows.

The CT scan features evaluated for the discriminating analysis were: (1) focal pleural thickening (ie, a visible pleural line of ≥ 3 mm, limited to a single lobe); (2) diffuse pleural thickening, which was further characterized by whether it enveloped the entire perimeter of the hemithorax at any CT scan slice (circumferential thickening); (3) pleural nodules (ie, focal pleural thickening with a nodular contour and < 3 cm in length); both nodules and thickening were assessed in terms of their precise size and anatomic location (eg, parietal, visceral, mediastinal, or diaphragmatic); (4) pleural-based masses (≥ 3 cm); (5) pleural contrast enhancement, including the "split pleural sign," whereby enhanced visceral and parietal pleural surfaces are seen separated by pleural fluid; (6) increase in attenuation of extrapleural fat; (7) pleural calcifications; (8) pleural fluid attenuation values expressed in HU; (9) pleural loculations (ie, an effusion that is compartmentalized, or has septations or a convex shape facing the lung parenchyma, or is accumulated in a nondependent portion); (10) effusion's side (bilaterality); (11) volume of pleural effusions using a previously reported formula⁹; (12) thoracic lymph node enlargement > 1 cm in the short-axis diameter; (13) parenchymal lung lesions (ie, nodules, masses, atelectasis, alveolar or interstitial patterns); (14) pericardial effusion; (15) cardiomegaly (cardiothoracic ratio > 0.5 in axial images); (16) liver metastases; (17) abdominal masses displayed at the upper abdominal slices from chest CT scan; (18) hepatomegaly (craniocaudal liver span > 15.5 cm in the midclavicular line); and (19) dilation of the inferior vena cava (diameter > 1.7 cm) measured just above the entrance of the suprahepatic veins.

Interpretation of chest CT imaging in the derivation cohort was done by a thoracic radiologist blinded to the final diagnosis. The same

investigator, together with a general radiologist, both with 20 years of experience, applied the resulting CT scan scoring system to the validation cohorts, also in blinded fashion, with disagreements resolved by consensus. For bilateral pleural effusions, the CT scan findings were recorded from the side of diagnostic thoracentesis or biopsy.

Statistical Analysis

Categorical and continuous data are expressed as numbers (percentages) and medians (25th and 75th percentiles), respectively. Between-group comparisons were performed with the χ^2 , Fisher exact, Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney *U* tests, as appropriate. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis helped to decide the optimal cutoff points

for continuous variables based on their highest diagnostic accuracy. A logistic regression analysis with backward conditional method served to select those radiologic variables entering the scoring system. Weight values to each variable were assigned proportionally to the magnitude of the logistic equation's coefficients. The diagnostic performance of the derived score for labeling malignant pleural effusions in both the derivation and validation cohorts was calculated through 2 × 2 contingency tables (sensitivity, specificity, likelihood ratios [LRs]) and the area under ROC curve (AUC). Interobserver agreement about radiologic signs was expressed using the κ statistic. The statistical significance level was set at 0.05 (two-tailed). All analyses were conducted with the SPSS version 18.0 statistical software (IBM).

Results

Study Population

Baseline characteristics of the 343 patients who composed the derivation cohort are shown in Table 1. Patients were aged 69 (53-80) years, 59% were men, and 34% had malignant effusions, which were metastatic in 94% of the cases. Lung cancer was the leading cause (36.5%) of pleural malignancies. The validation cohort consisted of 80 patients, with a median age of 71 (55-83) years, of whom 41% had pleural malignancy, mostly (97%) of metastatic origin. The generated CT scan score was also applied to an additional sample of 42 patients (median age, 73 [58-85] years, 52% men)

TABLE 1] Baseline Characteristics of the Derivation and Validation Cohort

Characteristic	Derivation Cohort (n = 343)	Validation Cohort (n = 80)	P Value
Age, y	69 (53-80)	71 (55-83)	.24
Male	201 (59)	51 (64)	.25
Malignant effusions	115 (34)	33 (41)	.92
Lung	42	11	
Unknown origin	15	5	
Breast	14	4	
Lymphoma	14	4	
Ovary	8	3	
Mesothelioma	6	1	
Miscellaneous	15	5	
Benign effusions	228 (66)	47 (59)	.72
Parapneumonics	103	18	
Heart failure	55	13	
TB	22	5	
Pericardial diseases	9	4	
Pulmonary emboli	9	2	
Miscellaneous	30	5	

Data are expressed as No. (%), No., or median (quartiles) as appropriate.

with probable malignant effusions from the following tumor primaries: 21 lung; six breast; two each of lymphoma, kidney, melanoma, pancreas, colon, and stomach; and one each of sarcoma, unknown primary, and GI stromal tumor.

CT Scan Data From the Derivation Cohort

Most of the evaluated radiologic variables were found to be significantly different between malignant and benign pleural effusions in the bivariate analysis, with the exception of bilateral effusions, circumferential pleural thickening, pleural calcifications, pleural enhancement after contrast infusion, CT scan attenuation values of the pleural fluid, and hepatomegaly (Table 2). Pleural nodularity or thickening ≥ 1 cm (cutoff established by ROC analysis) was the most consistent feature arguing for malignant effusions (Figs 1, 2). Three patients with benign conditions (two TB and one sarcoidosis) exhibited pleural nodules < 1 cm. Two of those three patients (one TB and one sarcoidosis) also had focal pleural thickening < 1 cm. Diffuse pleural thickening was present in 11 parapneumonics/empyemas, which was circumferential for seven, and measured > 1 cm in one. The presence of any pleural lesion ≥ 1 cm, either nodules, masses, or thickening, had a sensitivity of 43% (95% CI, 34%-52%), specificity of 99.6% (95% CI, 98%-100%), LR positive of 97.2 (95% CI, 13.6-694.6), and LR negative of 0.58 (95% CI, 0.49-0.68) for identifying malignant effusions.

Of interest, CT scan showed pleural loculations in 78 (76%) parapneumonics/empyemas and 13 (59%) tuberculous, 40 (35%) malignant, and 16 (29%) heart failure-related effusions. Thoracic lymphadenopathies were seen in 35%, 41%, 50%, and 15% of these respective causes. As expected, cardiomegaly and dilation of the inferior vena cava were prevalent (55% and 100%, respectively) in heart failure, also being characterized by a low attenuation coefficient (decreased density) of the pleural fluid (−4 HU; quartiles, −7 to 1).

TABLE 2] Chest CT Scan Findings in the Derivation Cohort

Chest CT Scan Characteristics	Benign Effusions (n = 228)	Malignant Effusions (n = 115)	P Value
Pleural nodules	3 (1.3)	44 (38)	<.01
Pleural nodules \geq 1 cm	0 (0)	40 (35)	<.01
Pleural masses	0 (0)	11 (9.5)	<.01
Focal pleural thickening	2 (0.9)	23 (20)	<.01
Focal pleural thickening \geq 1 cm	0 (0)	14 (12)	<.01
Diffuse pleural thickening	11 (5)	15 (13)	<.01
Diffuse pleural thickening \geq 1 cm	1 (0.4)	13 (11)	<.01
Focal or diffuse pleural thickening \geq 1 cm	1 (0.4)	24 (21)	<.01
Circumferential pleural thickening	7 (3)	5 (4)	.54
Pleural nodules or thickening \geq 1 cm	1 (0.4)	49 (43)	<.01
Mediastinal pleural involvement	10 (4)	36 (31)	<.01
Bilateral pleural effusions	68 (30)	24 (21)	.08
Pleural contrast enhancement	119 (52)	50 (43)	.14
Split pleural sign	10 (4)	4 (3)	.71
Increased attenuation of extrapleural fat	9 (4)	16 (14)	<.01
Pleural calcifications	1 (0.4)	0 (0)	.47
Pleural fluid attenuation values, Hounsfield units	4 (−3 to 9.5)	5 (1 to 10)	.23
Pleural loculations	129 (57)	40 (35)	<.01
Pleural effusion's size, ^a mL	400 (200 to 988)	800 (350 to 1,800)	<.01
Thoracic lymph nodes > 1 cm	56 (25)	57 (50)	<.01
Lung mass	4 (2)	32 (28)	<.01
Lung nodule/s	13 (6)	34 (30)	<.01
Lung nodule 1-3 cm	11 (5)	24 (21)	<.01
Obstructive atelectasis	4 (2)	43 (37)	<.01
Pericardial effusion	28 (12)	2 (2)	<.01
Cardiomegaly	41 (18)	4 (3)	<.01
Liver metastases	2 (0.9)	21 (18)	<.01
Abdominal mass (scan extended to the adrenals)	2 (0.9) ^b	17 (15) ^b	<.01
Hepatomegaly	10 (4)	2 (2)	.19
Inferior vena cava > 1.7 cm	205 (90)	68 (59)	<.01

Data are expressed as No. (%) or median (quartiles) as appropriate.

^aPleural fluid volume was calculated by a formula from Reference 9.

^bAbdominal masses were located in the peritoneum (7), suprarenal glands (4), pancreas (2), kidney (2), lymph nodes (2), spleen (1), and stomach (1).

Generation of a CT Scan Score

All radiologic findings that displayed statistical significance in the bivariate analysis were processed using a multivariable logistic regression model. The model selected nine as being predictive of malignancy. However, two of them, namely obstructive atelectasis and the volume of pleural effusion, were then excluded because they are not readily recognizable by an inexperienced pulmonologist. The remaining seven parameters helped to establish weight scores (Table 3) as follows: any pleural lesion \geq 1 cm (5 points), liver metastases (3 points), abdominal mass (3 points), lung mass or lung

nodule \geq 1 cm (3 points), absence of pleural loculations (2 points), no pericardial effusion (2 points), and non-enlarged cardiac silhouette (2 points). Thus, CT scan scores ranged from 0 to 20.

Table 4 shows the performance of predictive scores in the derivation group. As the cutoff value was raised, the specificity of the rule increased, whereas the sensitivity concurrently decreased. At the best cutoff of 7 points, the scoring system yielded 74% sensitivity (95% CI, 65%-81%), 92% specificity (95% CI, 88%-95%), LR positive 9.4 (95% CI, 5.9-14.8), LR negative 0.28 (95% CI, 0.21-0.39), and AUC 0.908 (95% CI, 0.873-0.942)

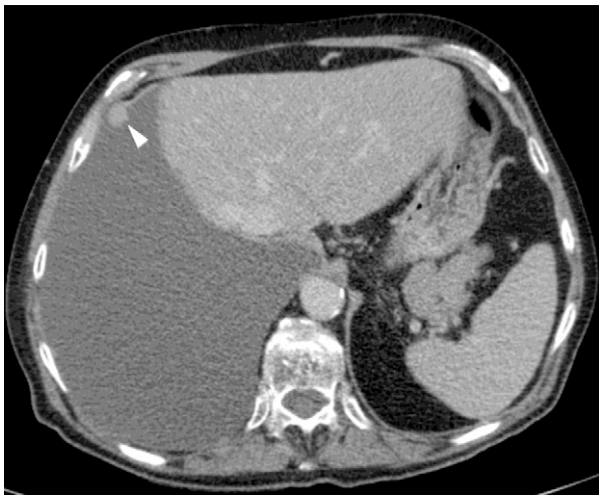


Figure 1 – CT scan showing a malignant pleural nodule (arrowhead).

for discriminating malignant and benign pleural effusions. The respective median CT scan scores in patients with heart failure, parapneumonics, TB, and malignancy were 4 (2-6), 4 (4-6), 6 (4-7), and 9 (6-11). If we had only considered patients with exudative effusions and a negative first cytologic fluid analysis, which reflects a more typical scenario in which CT scan is ordered, a CT scan score ≥ 7 would have had 74% sensitivity (95% CI, 55%-87%), 91% specificity (95% CI, 85%-95%), LR positive 8.44 (95% CI, 4.5-16), and LR negative 0.28 (95% CI, 0.15-0.54) for labeling malignant pleurisy.

Validation of the CT Scan Scoring System

The operating characteristics of a CT scan score ≥ 7 in the validation cohort (33 malignant and 47 benign new effusions) were: sensitivity 88% (95% CI, 73%-95%), specificity 94% (95% CI, 83%-98%), LR positive 13.8 (95% CI, 4.6-41.5), LR negative 0.13 (95% CI, 0.05-0.33),

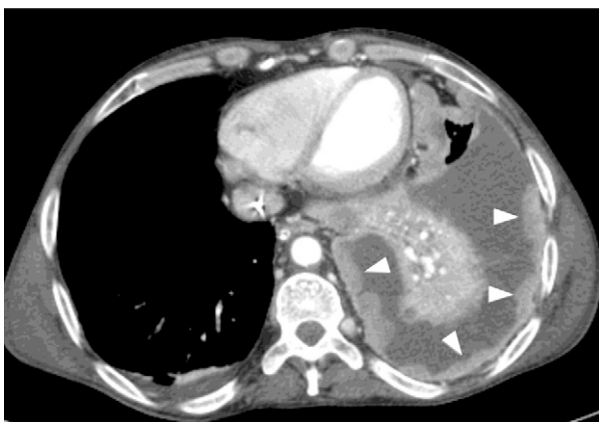


Figure 2 – Radiologic appearance of malignant pleural thickening (arrowheads).

TABLE 3] CT Scan Scoring System for Predicting Malignant Pleural Effusions

Parameters	OR (95% CI)	Score
Any pleural lesion ^a ≥ 1 cm	250 (24-2,650)	5
Liver metastases	30.7 (6-156)	3
Abdominal mass	15.3 (4-65)	3
Lung mass or lung nodule/s ≥ 1 cm	12.2 (5-29)	3
Absence of pleural loculations	4.3 (2-9)	2
No pericardial effusion	23.5 (1-626)	2
Nonenlarged cardiac silhouette	9.3 (2-48)	2

^aNodule, mass, or thickening.

and AUC 0.919 (95% CI, 0.849-0.990). The predictive model was then evaluated in 42 patients with a clinical diagnosis of malignant effusions whose pleural fluid cytology was considered to be falsely negative. Ten (24%) exhibited pleural lesions ≥ 1 cm, 22 (52%) lung masses or nodules ≥ 1 cm, eight (19%) abdominal masses, and six (14%) liver metastases, whereas the absence of pleural loculations, pericardial effusions, and cardiomegaly characterized 24 (57%), 40 (95%), and 36 (86%) cases, respectively. Overall, 29 (69%) patients scored ≥ 7 , a figure that did not differ significantly from that of the confirmed malignant effusions from the derivation cohort (74%, $P = .54$). For most of the parameters composing the CT scan score, the interobserver agreement was substantial, as indicated by a κ statistic > 0.6 (Table 5).

Discussion

We have developed and validated a CT scan scoring system to assess the probability of malignancy in patients with pleural effusions. The proposed method not only appears to be simple and feasible but also has high interobserver reliability and accurately distinguishes between benign and malignant pleural effusions, as reflected by an AUC of 0.919. From a maximum sum of 20 points, a score ≥ 7 would prompt consideration of a malignant process, whereas a score of < 5 would mitigate against it. Of note, the discriminative properties of the CT scan scoring system remained unchanged for the subgroup of patients in whom no diagnosis had been obtained after an initial thoracentesis (ie, exudative effusion and a first negative pleural fluid cytologic result), the population for which CT scan is most commonly ordered in routine clinical practice.

Although the CT scan findings of pleural effusions secondary to malignancy,¹⁰ empyema,¹¹ or TB¹² have been

TABLE 4] Operating Characteristics of the CT Scan Scoring System for Identifying Malignant Effusions (Derivation Cohort)

Score	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	LR Positive (95% CI)	LR Negative (95% CI)
≥ 5 or 6	93 (87-96)	68 (61-73)	2.9 (2.4-3.5)	0.10 (0.05-0.20)
≥ 7	74 (65-81)	92 (88-95)	9.4 (5.9-14.8)	0.28 (0.21-0.39)
≥ 8 or 9	59 (50-68)	97 (94-99)	22.5 (10.1-50.2)	0.42 (0.34-0.52)
≥ 10	29 (21-38)	100 (98-100)	65.4 (9.1-472.3)	0.72 (0.64-0.80)

LR = likelihood ratio.

described individually, few previous studies have analyzed the value of CT scan for the differential diagnosis of benign and malignant causes of pleural effusions.²⁻⁸ Unfortunately, most were retrospective,^{2-4,6-8} did not perform a multivariate analysis to select the relevant CT scan discriminative data,^{2-5,7,8} and, most importantly, did not validate their findings using an independent population.²⁻⁸

Some CT scan features, namely pleural nodularity, pleural thickening ≥ 1 cm, circumferential thickening (pleural rind) and mediastinal pleural involvement have been consistently reported as highly suggestive of a malignant process. The sum of seven series, totaling 457 patients with malignant pleural effusions (35% mesotheliomas) and 475 with benign pleural conditions (50% TB),²⁻⁸ yields respective mean sensitivities and specificities for the preceding CT scan data as follows: pleural nodules, 39% (range, 18%-53%) and 95% (range, 87%-100%)²⁻⁸; pleural thickening ≥ 1 cm, 34% (range, 7%-47%) and 87% (range, 64%-98%)^{2,6-8}; mediastinal pleural involvement, 46.5% (range, 14%-74%) and 84% (range, 68%-97%)^{2-4,6-8}; and pleural rind, 32% (range, 7%-54%) and 88.5% (range, 63%-100%).²⁻⁸ The operating characteristics of pleural nodules and thickening in our large prospective series compared similarly with these figures. Nevertheless, our findings showed a trend toward a lower proportion of pleural rind (4%) in malignant effusions, probably due to the low number of mesothelioma cases

included. Furthermore, some classic malignant-related radiologic data, such as pleural mediastinal involvement, lost significance as predictors of malignancy due to the strong influence of pleural nodularity or thickening in the logistic regression model.

It was found that benign conditions, such as TB and parapneumonic effusions, rarely demonstrated some features typically associated with metastases to the pleura, that is, pleural nodularity and thickening. These particular CT scan findings are also helpful in guiding pleural biopsies to the sites more likely to yield a positive diagnosis, in cases where pleural fluid analyses are not contributory.¹³ In this sense, pleural lesions easily amenable to biopsy occurred in 43% of confirmed and 24% of cytologically negative malignant effusions. The generated scoring system outperformed the predictive capability of any individual parameter. Its diagnostic threshold (7 points) was exceeded by about three-fourths of patients with malignant pleurisy, regardless of the results of pleural fluid cytology.

This study is subject to limitations. It can be argued that the applicability of the scoring system may depend on the prevalence of specific causes of pleural effusions in the population in which it is to be implemented. Our derivation and validation cohorts accurately reflected the relative proportion of pleural effusion causes in our country.¹⁴ For example, lung cancer and mesothelioma accounted for 37% and 3% of 840 malignant effusions, respectively, whereas TB was the cause of 9% of 3,077 pleural effusions in a recent series from our hospital.¹⁴ In the derivation cohort, these percentages were 36.5%, 5%, and 6.5%, respectively. However, in other geographic areas, the incidence of mesothelioma or TB may substantially change and so too may the accuracy of the CT scan score. In most of the previous benign-malignant CT scan discrimination studies, there was indeed an overrepresentation of mesotheliomas^{2,3,5-7} and TB⁶⁻⁸ in the comparison groups, pointing to a selection bias. A second potential limitation relates to radiologic interpretation. Although the radiologist was

TABLE 5] Interobserver Agreement for CT Scan Variables (Validation Cohort)

CT Scan Findings	κ Coefficient (95% CI)
Any pleural lesion ≥ 1 cm	0.81 (0.67-0.95)
Liver metastases	0.94 (0.84-1)
Abdominal mass	0.88 (0.73-1)
Lung mass or lung nodule/s ≥ 1 cm	0.86 (0.74-0.97)
Absence of pleural loculations	0.55 (0.37-0.73)
No pericardial effusion	0.84 (0.63-1)
Nonenlarged cardiac silhouette	0.65 (0.48-0.83)

blinded to the clinical diagnosis, the assessment of the pleural surfaces may have been biased in those patients having additional CT scan features that suggested malignancy (eg, liver metastases, lung masses or nodules). Moreover, the requirement for both CT scan and pleural fluid data among the inclusion criteria might appear to introduce a potential selection bias. However, knowledge of pleural fluid analyses is essential for definitively classifying patients who undergo a CT scan examination as having a definite malignant or benign effusion. Finally, the scoring system should be viewed as an aid for constructing a differential diagnosis of

pleural effusions, which does not preclude obtaining a cytohistologic confirmation of malignancy. It may be considered a diagnostic weight to estimate the probability of malignancy, in combination with other clinical findings. A prospective validation of this CT scan score in large cohorts is warranted. To conclude, a simple chest CT scan scoring system, which includes the evaluation of pleural nodularity or thickening, liver metastases, abdominal masses, lung nodules or masses, pleural loculations, pericardial effusions, and cardiomegaly, may be reliably used for the differential diagnosis of pleural effusions.

Acknowledgments

Author contributions: J. M. P. is the guarantor of this study. J. M. P. contributed to conception and design, acquisition of data, drafting the manuscript, and approving the final version; M. P. contributed to acquisition of data, analysis and interpretation of data, and approving the final version; S. B. contributed to research design, analysis and interpretation of data, and approving the final version; A. G. contributed to analysis and interpretation of data and approving the final version; and R. W. L. contributed to critical revision of the manuscript for important intellectual content and approving the final version.

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to *CHEST* that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

References

1. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Dis Mon.* 2013;59(2):29-57.
2. Leung AN, Müller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(3):487-492.
3. Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest.* 2000;118(3):604-609.
4. Arenas-Jiménez J, Alonso-Charterina S, Sánchez-Payá J, Fernández-Latorre F, Gil-Sánchez S, Lloret-Llorens M. Evaluation of CT findings for diagnosis of pleural effusions. *Eur Radiol.* 2000;10(4):681-690.
5. Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. *Clin Radiol.* 2001;56(3):193-196.
6. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol.* 2002;41(1):1-9.
7. Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gülay U. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2005;63(1):17-22.
8. Kim JS, Shim SS, Kim Y, Ryu YJ, Lee JH. Chest CT findings of pleural tuberculosis: differential diagnosis of pleural tuberculosis and malignant pleural dissemination. *Acta Radiol.* 2014;55(9):1063-1068.
9. Mergo PJ, Helmberger T, Didovic J, Cernigliaro J, Ros PR, Staab EV. New formula for quantification of pleural effusions from computed tomography. *J Thorac Imaging.* 1999;14(2):122-125.
10. O'Donovan PB, Eng P. Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. *Cleve Clin J Med.* 1994;61(2):127-131.
11. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology.* 1990;175(1):145-150.
12. Yilmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, Yalniz O, Erkmen G. Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(2):164-167.
13. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9366):1326-1330.
14. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(5):161-165.